



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88930 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61P 11/00

A61P 19/00

A61P 31/18 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПОХІДНІ АМІДУ

1

2

(21) а200706267

(22) 22.12.2005

(24) 10.12.2009

(86) РСТ/GB2005/004984, 22.12.2005

(31) 0428326.3

(32) 24.12.2004

(33) GB

(31) 0507513.0

(32) 14.04.2005

(33) GB

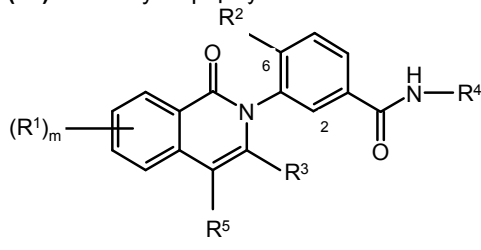
(46) 10.12.2009, Бюл.№ 23, 2009 р.

(72) НЕШ АЙЕН АЛАН, GB, ПЕІДЖ КЕННЕТ МАРК,
GB, БЕТЕЛ ПОЛ АЛЛЕН, GB

(73) АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(56) WO 00/55153 A

(57) 1. Сполука формули I



де m=0, 1 або 2;

R¹ - галоген, гідроксил, ціано, трифлуорметил, трифлуорметоксил, (C₁₋₆)алкіл, (C₁₋₆)алкоксил, (C₂₋₆)алкеніл, (C₂₋₆)алкініл, (C₂₋₆)алканойл, (C₁₋₆)алкілтіо, (C₁₋₆)алкілсульфініл, (C₁₋₆)алкілсульфоніл, гідроксі-(C₂₋₆)алкоксил, аміно-(C₂₋₆)алкоксил, ціано-(C₂₋₆)алкоксил, (C₁₋₆)алкіламіно-(C₂₋₆)алкоксил, ді-[(C₁₋₆)алкіл]аміно-(C₂₋₆)алкоксил, (C₁₋₆)алкокси-(C₂₋₆)алкоксил, карбамоїл-(C₁₋₆)алкоксил, N-(C₁₋₆)алкілкарбамоїл-(C₁₋₆)алкоксил, аміно-(C₁₋₆)алкіл, (C₁₋₆)алкіламіно-(C₁₋₆)алкіл, ді[(C₁₋₆)алкіл]аміно-(C₁₋₆)алкіл, карбамоїл-(C₁₋₆)алкіл, N-(C₁₋₆)алкілкарбамоїл-(C₁₋₆)алкіл, гідроксі-(C₂₋₆)алкіламіно, ціано-(C₂₋₆)алкіламіно, гало-

ген-(C₂₋₆)алкіламіно, аміно-(C₂₋₆)алкіламіно, (C₁₋₆)алкокси-(C₂₋₆)алкіламіно, (C₁₋₆)алкіламіно-(C₂₋₆)алкіламіно, ді-[(C₁₋₆)алкіл]аміно-(C₂₋₆)алкіламіно, гетероарил, гетероарил-(C₁₋₆)алкіл, гетероариллоксил, гетероарил-(C₁₋₆)алкоксил, гетероариламіно, гетероцикліл, гетероцикліл-(C₁₋₆)алкіл, гетероциклілоксил, гетероцикліл-(C₁₋₆)алкоксил та гетероцикліламіно,

де будь-який арил, гетероарил або гетероцикліл у заміснику R¹ може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (C₁₋₆)алкіл, (C₂₋₆)алкеніл, (C₂₋₆)алкініл, (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₆)алкіл, (C₃₋₆)циклоалкіл-(C₁₋₆)алкоксил, (C₁₋₆)алкоксил, карбоксил, (C₁₋₆)алкоксикарбоніл, (C₁₋₆)алкоксикарбоніл-(C₁₋₆)алкіл, N-(C₁₋₆)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(C₁₋₆)алкіл]карбамоїл, (C₂₋₆)алканойл, аміно, (C₁₋₆)алкіламіно, ді-[(C₁₋₆)алкіл]аміно, галоген-(C₁₋₆)алкіл, гідроксі-(C₁₋₆)алкіл, (C₁₋₆)алкокси-(C₁₋₆)алкіл, ціано-(C₁₋₆)алкіл, карбокси-(C₁₋₆)алкіл, аміно-(C₁₋₆)алкіл, (C₁₋₆)алкіламіно-(C₁₋₆)алкіл та ді-[(C₁₋₆)алкіл]аміно-(C₁₋₆)алкіл,

де будь-який із замісників R¹, визначених вище, котрий містить групу CH₂, котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH₃, котра приєднана до атома карбону або нітрогену, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH₂ або CH₃ один або більше замісників, вибраних з групи: галоген, гідроксил, аміно, трифлуорметил, трифлуорметоксил, оксо, карбоксил, карбамоїл, ацетамідо, (C₁₋₆)алкіл, (C₂₋₆)алкеніл, (C₂₋₆)алкініл, (C₃₋₆)циклоалкіл, (C₃₋₆)циклоалкоксил, (C₁₋₆)алкоксил, (C₁₋₆)алкіламіно, ді-[(C₁₋₆)алкіл]аміно, гідроксі-(C₁₋₆)алкіл, (C₁₋₆)алкокси-(C₁₋₆)алкіл, галоген-(C₁₋₆)алкіл, (C₁₋₆)алкокси-(C₂₋₆)алкоксил, (C₁₋₆)алкоксикарбоніл, карбамоїл, N-(C₁₋₆)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(C₁₋₆)алкіл]карбамоїл, (C₁₋₆)сульфоніл, (C₁₋₆)сульфамойл, гетероарил, гетероарил-(C₁₋₆)алкіл, гетероцикліл та гетероциклілоксил,

(13) C2

(11) 88930

(19) UA

де будь-який гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 оксо- або тіоксозамісники;
 R^2 - галоген, трифлуорметил або (C_{1-6}) алкіл;
 R^3 - гідроген, галоген, трифлуорметил, ціано або (C_{1-6}) алкіл;

R^4 - (C_{3-6}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкіл або гетероарил, R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно, (C_{1-6}) алкіл, (C_{2-6}) алкеніл, (C_{2-6}) алкініл, (C_{1-6}) алкоксил, (C_{1-6}) алкіламіно та ді- $[(C_{1-6})$ алкіл]аміно; та

R^5 - гідроген, галоген, трифлуорметил, ціано або (C_{1-6}) алкіл;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука формули I за п. 1, де

R^1 - галоген, гідроксил, (C_{1-6}) алкоксил, (C_{2-6}) алкеніл, (C_{2-6}) алкініл, (C_{2-6}) алканоїл, (C_{1-6}) алкілтіо, (C_{1-6}) алкілсульфоніл, аміно- (C_{2-6}) алкоксил, (C_{1-6}) алкіламіно- (C_{2-6}) алкоксил, ді- $[(C_{1-6})$ алкіл]аміно- (C_{2-6}) алкоксил, ді- $[(C_{1-6})$ алкіл]аміно- (C_{1-6}) алкіл, карбамоїл- (C_{1-6}) алкіл, гетероарил- (C_{1-6}) алкіл, гетероцикліл, гетероциклілоксил та гетероцикліл- (C_{1-6}) алкоксил,

де будь-який гетероарил або гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-6}) алкоксил, (C_{1-6}) алкоксил, (C_{1-6}) алкоксикарбоніл- (C_{1-6}) алкіл, N- (C_{1-6}) алкілкарбамоїл, N,N-ді- $[(C_{1-6})$ алкіл]карбамоїл, галоген- (C_{1-6}) алкіл, гідроксі- (C_{1-6}) алкіл, (C_{1-6}) алкоксі- (C_{1-6}) алкіл, ціано- (C_{1-6}) алкіл, де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону або нітрогену, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: галоген, гідроксил, трифлуорметил, (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл, (C_{1-6}) алкоксил, ді- $[(C_{1-6})$ алкіл]аміно, (C_{1-6}) алкоксі- (C_{1-6}) алкіл, (C_{1-6}) алкоксикарбоніл, гетероарил- (C_{1-6}) алкіл, гетероцикліл та гетероциклілоксил;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука формули I за п. 1 або п. 2, де $m=1$ або 2; або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Сполука формули I за пп. 1-3, де R^2 - (C_{1-6}) алкіл; або її фармацевтично прийнятна сіль.

5. Сполука формули I за пп. 1-4, де R^3 та R^5 - гідроген; або її фармацевтично прийнятна сіль.

6. Сполука формули I за будь-яким попереднім пунктом, де R^4 - циклопропіл, циклобутил, циклопентил, метоксил, етоксил, метил, етил, пропіл, ізоксазоліл, оксазоліл, фураніл, тiazоліл, піразоліл або піридил; або її фармацевтично прийнятна сіль.

7. Сполука формули I за п. 1 де $m=0$ або 1;

R^1 - гетероцикліл, гетероцикліл- (C_{1-6}) алкіл, гетероциклілоксил, гетероцикліл- (C_{1-6}) алкоксил або гетероцикліламіно, де будь-який гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (C_{1-6}) алкіл, (C_{2-6}) алкеніл, (C_{2-6}) алкініл, (C_{3-6}) циклоалкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-6}) алкіл, (C_{3-6}) циклоалкіл- (C_{1-6}) алкоксил, (C_{1-6}) алкоксил, карбоксил, (C_{1-6}) алкоксикарбоніл, (C_{1-6}) алкоксикарбоніл- (C_{1-6}) алкіл, N- (C_{1-6}) алкілкарбамоїл, N,N-ді- $[(C_{1-6})$ алкіл]карбамоїл, (C_{2-6}) алканоїл, аміно, (C_{1-6}) алкіламіно, ді- $[(C_{1-6})$ алкіл]аміно, (C_{1-6}) алкоксі- (C_{1-6}) алкіл, (C_{1-6}) алкоксикарбоніл, карбоксі- (C_{1-6}) алкіл, аміно- (C_{1-6}) алкіл, (C_{1-6}) алкіламіно- (C_{1-6}) алкіл та ді- $[(C_{1-6})$ алкіл]аміно- (C_{1-6}) алкіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: гідроксил, аміно, (C_{1-6}) алкіл, (C_{2-6}) алкеніл, (C_{2-6}) алкініл, (C_{1-6}) алкоксил, (C_{1-6}) алкіламіно та ді- $[(C_{1-6})$ алкіл]аміно;

R^2 - трифлуорметил або метил;

R^3 - гідроген або хлор;

R^4 - циклопропіл, циклобутил, циклопентил, метил, етил, пропіл, ізоксазоліл, оксазоліл, фураніл, тiazоліл, піразоліл або піридил, R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно та (C_{1-6}) алкіл; та

R^5 - гідроген або хлор;

або її фармацевтично прийнятна сіль.

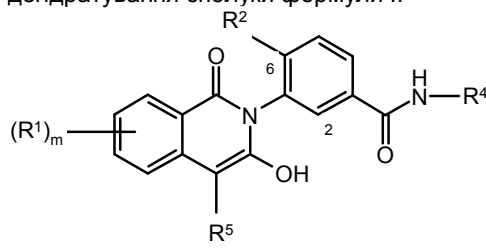
8. Сполука формули I за п. 1 вибрана з групи:

N-циклопропіл-4-метил-3-(1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)бензамід;
 N-циклопропіл-3-(7-метоксі-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-{2-(диметиламіно)етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 3-(7-бром-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піперидин-1-ілетоксі)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-3-(7-гідроксі-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-{2-[(3R)-3-флуорпіролідін-1-іл]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-{2-(1,4-оксазепан-4-іл)етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-{2-[(2-метоксіетил)(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 3-[7-{2-[(циклобутилметил)(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-(2-морфолін-4-ілетоксі)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піролідін-1-ілетоксі)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-{2-[(3R)-3-гідроксіпіролідін-1-іл]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-{2-[(2S)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-{2-[ізопропіл(2-метоксіетил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-(3-піролідин-1-ілпропоксі)]ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
N-циклопропіл-4-метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропоксі)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
N-циклопропіл-4-метил-3-[7-{3-[метил(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{3-(3-дифлуорпіролідин-1-іл)пропоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{3-(3-флуорпіперидин-1-іл)пропоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-4-метил-3-[7-{2-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
N-етил-3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-етил-3-[7-{2-[(3R)-3-флуорпіролідин-1-іл]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-4-метил-3-[7-{3-[метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]пропоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
3-[7-{3-(диметиламіно)пропіл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-ізоксазол-3-іл-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{3-(4-флуорпіперидин-1-іл)пропоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{3-[(3R)-3-флуорпіролідин-1-іл]пропоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{3-[(3S)-3-флуорпіролідин-1-іл]пропоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-етил-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піперидин-1-ілетоксі)]ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
N-етил-3-(7-гідроксі-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{2-[ізобутил(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{2-[етил(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{2-[діізопропіламіно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-4-метил-3-[7-{2-[(2S)-2-метилпіперидин-1-іл]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{2-[етил(ізопропіл)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{2-[діетиламіно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
3-[7-{2-[трет-бутил(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;
3-[7-{2-[циклогексил(ізопропіл)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;
3-[7-{2-[циклогексил(етил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;
3-[7-{2-[циклогексил(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-{2-[2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{2-[(2S)-2-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
3-[7-(2-азетидин-1-ілетоксі)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[7-{2-(ізопропіламіно)етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
3-[7-{2-[аліл(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;
N-етил-3-[7-{2-[етил(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
3-[7-{2-(діетиламіно)етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;
N-етил-3-[7-{2-[етил(ізопропіл)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклобутил-3-(7-гідроксі-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-4-метил-3-[7-{2-(метиламіно)етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
N-етил-3-[7-{2-[(3R)-3-гідроксипіролідин-1-іл]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-етил-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піролідин-1-ілетоксі)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
N-етил-3-[7-{2-(4-гідроксипіперидин-1-іл)етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-етил-4-метил-3-[7-(2-{метил[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метил]аміно}етоксі)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
N-етил-3-[7-{2-(4-флуорпіперидин-1-іл)етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-етил-4-метил-3-[1-оксо-7-{2-[(3aR,6aS)-тетрагідро-5H-[1,3]діоксоло[4,5-c]пірол-5-іл]етоксі}ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
3-(7-гідроксі-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метил-N-(1-метилциклопропіл)бензамід;
N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(2-морфолін-4-ілетоксі)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
3-[7-(2-аміноетоксі)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;
N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піперидин-1-ілетоксі)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
3-[7-{2-трет-бутил(метил)аміно}етоксі]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;
3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метил-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;
3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метил-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)бензамід;
3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-метокси-4-метилбензамід;
N-циклобутил-3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етоксі}-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-(7-метокси-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-{2-
[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-4-метил-1-
оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-етил-3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-4-
метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклопропіл-3-[4-(гідроксиметил)-7-метоксі-1-
оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-етил-3-[7-{2-[етил(метил)аміно]етокси}-4-метил-
1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
3-[7-{2-(диметиламіно)етокси}-4-метил-1-
оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;
N-циклобутил-3-[7-{2-
[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-4-метил-1-
оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
N-циклобутил-3-[7-{2-[етил(метил)аміно]етокси}-4-
метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід
та
N-циклобутил-3-[7-{2-(диметиламіно)етокси}-4-
метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
9. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-8 або її
фармацевтично прийнятна сіль для застосування
у терапевтичному лікуванні людини або тварини.
10. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-8 або її
фармацевтично прийнятна сіль для застосування
у виробництві медикаменту.
11. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-8 або її
фармацевтично прийнятна сіль для застосування
у виробництві медикаменту для застосування у
лікуванні медичних станів, опосередкованих цито-
кінами.
12. Спосіб отримання сполуки формули I за п. 1
або її фармацевтично прийнятної солі, за яким
проводять:
дегідратування сполуки формули II



де R^1 , m , R^2 , R^4 та R^5 визначені у п. 1, а будь-яка функціональна група є захищеною, якщо необхідно, та:

- (i) видалення будь-яких захисних груп; та
- (ii) як варіант, утворення фармацевтично прийнятної солі.

13. Фармацевтична композиція для застосування у лікуванні хвороби, опосередкованої цитокінами, котра містить сполуку формули I за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

14. Спосіб лікування хвороб або медичних станів, опосередкованих цитокінами, за яким вводять теплокровній тварині ефективну кількість сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі.

15. Спосіб лікування хвороби або медичного стану, опосередкованих цитокінами, за яким вводять теплокровній тварині, яка цього потребує, сполуку формули I за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацев-

тично прийнятну сіль у кількості, достатній для інгібування цитокіну.

16. Спосіб лікування хвороби або медичного стану, опосередкованих виробленням або дією цитокінів, за яким вводять теплокровній тварині, яка цього потребує, сполуку формули I за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятну сіль у кількості, достатній для інгібування цитокіну.

17. Спосіб лікування ревматоїдного артриту, астми, хронічної обструктивної хвороби легень, запальної хвороби кишечника, розсіяного склерозу, СНІДу, септичного шоку, застійної серцевої недо-

статності, ішемічної серцевої хвороби або псоріазу, за яким вводять теплокровній тварині ефективну кількість сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі.

18. Застосування сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-8 або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для лікування ревматоїдного артриту, астми, хронічної обструктивної хвороби легень, запальної хвороби кишечника, розсіяного склерозу, СНІДу, септичного шоку, застійної серцевої недостатності, ішемічної серцевої хвороби або псоріазу.

Цей винахід стосується амідних похідних, або їх фармацевтично прийнятних солей, котрі є корисними як інгібітори опосередкованих цитокінами хвороб. Винахід також стосується способів виробництва вказаних амідних похідних, фармацевтичних композицій, що містять вказані амідні похідні та їх застосування у терапевтичних способах, наприклад, інгібуванням опосередкованих цитокінами хвороб.

Амідні похідні, розкриті у заявленому винаході є інгібіторами вироблення цитокінів, як-то фактор некрозу пухлин (далі TNF), наприклад, TNF α , та різні члени родини інтерлейкінів (далі IL), наприклад, IL-1, IL-6 та IL-8. Відповідно, амідні похідні винаходу будуть корисними у лікуванні хвороб або медичних станів, у котрих відбувається надлишкове вироблення цитокінів, наприклад, надлишкове вироблення TNF α або IL-1. Відомо, що цитокіни виробляються різними клітинами, як-то моноцити та макрофаги, а вони посилюють багато фізіологічних дій, котрі, можна вважати, є важливими у хворобах або медичних станах, як-то запалення та імунорегуляції. Наприклад, TNF α та IL-1 приймають участь у клітинному каскаді передачі сигналу, котрі, можна вважати, сприяють патологічним станам хвороби, як-то запальні та алергічні хвороби та індукована цитокіном токсичність. Також відомо, що у деяких клітинних системах вироблення TNF α передусє виробленню інших цитокінів, як-то IL-1, та опосередковує його.

Аномальні рівні цитокінів приймають також участь, наприклад, у виробленні фізіологічно активних ейкозаноїдів, як-то простагландини та лейкотриєни, стимуляції вивільнення протеолітичних ферментів, як-то колагеназа, активації імунної системи, наприклад, стимуляцією Т-хелперних клітин, активації активності остеокластів, що призводить до резорбції кальцію, стимуляції вивільнення протеогліканів, наприклад, з хряща, стимуляції проліферації клітин та ангиогенезу.

Цитокіни, можна також вважати, приймають участь у виробленні та розвитку станів хвороб, як-то запальні та алергічні хвороби, наприклад, запалення суглобів (особливо ревматоїдний артрит, остеоартрит та подагра), запалення шлунково-кишкового тракту (особливо запальна хвороба кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона та гастрит), хвороба шкіри (особливо псоріаз, екзема

та дерматит) та респіраторна хвороба (особливо астма, бронхіт, алергічний риніт, хронічна обструктивна хвороба легень та респіраторний дис-трес-синдром дорослих), та у виробленні та розвитку різних серцево-судинних та церебрально-васкулярних розладів, як-то застійна серцева недостатність, гостра серцева недостатність, інфаркт міокарда, утворення атеросклеротичних бляшок, гіпертензія, агрегація тромбоцитів, стенокардія, інсульт, реперфузійне пошкодження, пошкодження судин, охоплюючи рестеноз та хворобу периферійних судин, та, наприклад, різні розлади метаболізму кісток, як-то остеопороз (охоплюючи сенільний та постклімактеричний остеопороз), хвороба Педжета, метастази у кістки, гіперкальцемія, гіперпаратиріодизм, остеосклероз, остеопероз та пародонтит та аномальні зміни у метаболізмі кісток, котрі можуть супроводжувати ревматоїдний артрит та остеоартрит. Надлишкове вироблення цитокінів приймає також участь в утворенні деяких ускладнень від бактеріальних, грибкових та/або вірусних інфекцій, як-то синдром ендотоксичного шоку, септичного шоку та токсичного шоку та в утворенні деяких ускладнень при хірургії або пошкодженні ЦНС, як-то нейротравма та ішемічний інсульт. Надлишкове вироблення цитокінів також приймає участь у розвитку чи загостренні хвороб з резорбцією хрящів або м'язів, фіброз легень, цироз, фіброз нирок, кахексія у деяких хронічних хворобах, як-то злоякісні хвороби та синдром набутого імунodefіциту (СНІД), хронічна обструктивна хвороба легень, інвазивність пухлин та метастази пухлин і розсіяний склероз. Надлишкове вироблення цитокінів приймає також участь при болю.

Свідомо центральній ролі TNF α у клітинному каскаді передачі сигналу, котр дає rise до ревматоїдний артрит є дала by efficacy у clinical researches of antibodies TNF α (The Lancet, 1994, 344, 1125 та British Journal of Rheumatology. 1995, 34, 334).

Таким чином, цитокіни, як-то TNF α та IL-1, можна вважати, є важливими медіаторами при хворобах та медичних станах. Відповідно, очікують, що інгібування вироблення цих цитокінів та/або їх дії буде корисним у профілактиці, контролі або лікуванні таких хвороб та медичних станів.

Без припущення, що амідні похідні, розкриті у заявленому винаході, мають фармакологічну активність тільки внаслідок дії на одиничний біологі-

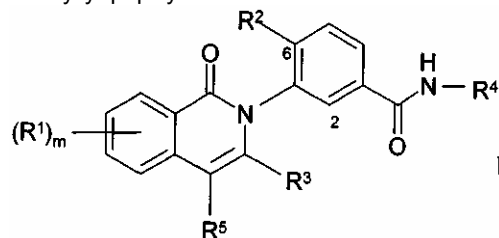
чний процес, вважають, що амідні похідні інгібують дію цитокінів інгибуванням ферменту кінза р38. Кінза р38, інакше відома як білок супресії зв'язування цитокіну (далі БСЗЦ) та реактивуюча кінза (далі РК), є членом родини активованих мітогеном білкових ферментів кінз (далі MAP), котрі відомі як активовані фізіологічним стресом, як-то ті, що індукуються іонізуючою радіацією, цитотоксичними агентами та токсинами, наприклад, ендотоксинами, як-то бактеріальні ліпопо-лісахариди, та різними агентами, як-то цитокіни, наприклад, TNF α та IL-1. Відомо, що кінза р38 фосфорилує деякі внутрішньоклітинні білки, котрі залучені у каскад ферментних етапів, що призводить до біосинтезу та виділення цитокінів, як-то TNF α та IL-1. Відомі інгібітори кінзи р38 оглянуті G. J. Hanson у Expert Opinions on Therapeutic Patents, 1997, 7, 729-733. Кінза р38, як відомо, існує в лізоформах, ідентифікованих як р38 α та р38 β .

Сполуки, розкриті у заявленому винаході є інгібіторами вироблення цитокінів, як-то TNF, зокрема TNF α , та різних інтерлейкінів, зокрема IL-1.

З міжнародної патентної заявки WO 00/55153 відомо, що деякі хіназолінон-бензамідні похідні є інгібіторами вироблення цитокінів, як-то TNF, та різних інтерлейкінів.

Існує потреба у наступних сполуки, що мають потужну інгібіторну активність стосовно цитокінів та мають потрібні профілі фармакологічної активності.

Згідно з заявленим винаходом запропоновано сполуку формули I



де m=0, 1 або 2;

R¹ - галоген, гідроксил, ціано, трифлуорметил, трифлуорметоксил, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкоксил, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (2-6C)алканоліл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфініл, (1-6C)алкілсульфоніл, гідрокси-(2-6C)алкоксил, аміно-(2-6C)алкоксил, ціано-(2-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно-(2-6C)алкоксил, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(2-6C)алкоксил, (1-6C)алкокси-(2-6C)алкоксил, карбамойл-(1-6C)алкоксил, N-(1-6C)алкілкарбамойл-(1-6C)алкоксил, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, карбамойл-(1-6C)алкіл, N-(1-6C)алкілкарбамойл-(1-6C)алкіл, гідрокси-(2-6C)алкіламіно, ціано-(2-6C)алкіламіно, галоген-(2-6C)алкіламіно, аміно-(2-6C)алкіламіно, (1-6C)алкокси-(2-6C)алкіламіно, (1-6C)алкіламіно-(2-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(2-6C)алкіламіно, гетероарил, гетероарил-(1-6C)алкіл, гетероарилоксил, гетероарил-(1-6C)алкоксил, гетероариламіно, гетероцикліл, гетероцикліл-(1-6C)алкіл, гетероциклілоксил, гетероцикліл-(1-6C)алкоксил та гетероцикліламіно,

де будь-який арил, гетероарил або гетероцикліл у заміснику R¹ може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксил, карбоксил, (1-6C)алкоксикарбоніл, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл, N-(1-6C)алкілкарбамойл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамойл, (2-6C)алканоліл, аміно, (1-6C)алкілсульфоніл, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, карбокси-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл,

де будь-як із замісників R¹, визначених вище, котрий містить групу CH₂, котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH₃, котра приєднана до атома карбону або нітрогену, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH₂ або CH₃ один або більше замісників, вибраних з групи: галоген, гідроксил, аміно, трифлуорметил, трифлуорметоксил, оксо, карбоксил, карбамойл, ацетамідо, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкоксил, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, галоген-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(2-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксикарбоніл, карбамойл, N-(1-6C)алкіл карбамойл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамойл, (1-6C)сульфоніл, (1-6C)сульфамойл, гетероарил, гетероарил-(1-6C)алкіл, гетероцикліл та гетероциклілоксил,

де будь-який гетероцикліл у заміснику R¹ може, як варіант, мати 1 або 2 оксо або тіо-ксо замісники;

R² - галоген, трифлуорметил або (1-6C)алкіл;

R³ - гідроген, галоген, трифлуорметил, ціано або (1-6C)алкіл;

R⁴ - (3-6C)циклоалкіл, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкоксил або гетероарил, та R⁴ може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно; а

R⁵ - гідроген, галоген, трифлуорметил, ціано, (1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл або (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл;

або її фармацевтично прийнятну сіль.

У цьому описі, термін (1-6C)алкіл охоплює лінійні та розгалужені алкіли, як-то пропіл, ізо-пропіл та трет-бутил. Посилання на індивідуальні алкіли, як-то "пропіл" є специфічними тільки для лінійного ланцюга, посилання на індивідуальні розгалужені алкіли, як-то "ізопропіл" є специфічними тільки для розгалуженого ланцюга. У цьому описі, термін (3-6C)циклоалкіл охоплює циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклопентеніл, та циклогексил. Посилання на індивідуальні циклоалкіли, як-то "циклопентил" є специфічними тільки для 5-членного кільця.

Слід розуміти, що оскільки деякі сполуки формули I, визначене вище, можуть існувати у оптично

активних або рацемічних формах внаслідок одного або більше асиметричних атомів карбону, винахід стосується будь-якої такої оптично активної або рацемічної форм, котра має властивість інгібування цитокінів, зокрема TNF. Синтез оптично активних форм можна проводити стандартними способами органічної хімії, добре відомими у рівні техніки, наприклад, синтезом з оптично активних вихідних матеріалів або відокремленням рацемічної форми. Подібним чином, інгібіторні властивості проти TNF можна оцінювати стандартними способами, позначеними далі.

Придатні значення для радикалів, позначених вище, охоплюють нижченаведені.

Придатне значення для R^1 , коли він - арил, є наприклад, феніл, інданіл, інданіл, нафтил, тетрагідронафтил або флуореніл, переважно феніл.

Придатне значення для R^1 , коли він - гетероарил, є наприклад, ароматичне 5- або 6-членне моноциклічне кільце, 9- або 10-членне біциклічне кільце або 13- або 14-членне трициклічне кільце, кожне з кільцевими гетероатомами числом до 5, вибране з кисню, нітрогену та сульфуру, наприклад, фурил, піроліл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, 1,3,5-триазеніл, бензофураніл, індолил, бензотієніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, індазоліл, бензофуразаніл, хінолил, ізохінолил, хіназолініл, хіноксалініл, цинолініл, нафтиридиніл, карбазоліл, дибензофураніл, дибензотіофеніл, S,S-діоксидибензотіофеніл, ксантеніл, дибензо-1,4-діоксиніл, фенокситілін, феноксазиніл, дибензозитілін, фенотіазиніл, тіантренил, бензофуropyридил, піридоіндолил, акридоніл або фенантридиніл, переважно фурил, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, бензофураніл, індолил, бензотієніл, бензоксазоліл, бензімідазоліл, бензотіазоліл, індазоліл, бензофуразаніл, хінолил, ізохінолил, хіназолініл, хіноксалініл, нафтиридиніл, карбазоліл, дибензофураніл, дибензотіофеніл або ксантеніл, більше переважно фурил, тієніл, ізоксазоліл, тіазоліл, піридил, бензотієніл, бензофуразаніл, хінолил, карбазоліл, дибензофураніл або дибензотіофеніл.

Придатне значення для R^4 , коли він - гетероарил, є наприклад, ароматичн 5- або 6-членн моноциклічнов кільц з кільцевими гетероатомами числом до 3, вибран з кисню, нітрогену та сульфуру, наприклад, фурил, піроліл, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл, 1,3,5-триазеніл, переважно фурил, тієніл, оксазоліл, ізоксазоліл, імідазоліл, піразоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл або піразиніл, більше переважно ізоксазоліл або піразоліл.

Придатне значення для R^1 , коли він - гетероцикліл, є наприклад, неароматичне насичене або частково насичене 3-10-членне моноциклічне або біциклічне кільце або 5-7-членне моноциклічне кільце кожне з гетероатомами числом до 5, вибра-

не з кисню, нітрогену та сульфуру, наприклад, оксиранил, оксетаніл, азетидиніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, піролініл, піролідиніл, імідазолініл, імідазолідиніл, піразолініл, піразолідиніл, 1,1-діоксидізоіотіазолідиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тетрагідро-1,4-тіазиніл, 1,1-діоксотетрагідро-1,4-тіазиніл, піперидиніл, гомопіперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіримідиніл або тетрагідропіримідиніл або бензо похідні їх, як-то 2,3-дигідробензофураніл, 2,3-дигідробензотієніл, індолініл, ізоіндолініл, хроманіл та ізохроманіл, переважно 3-піролін-1-іл, піролідін-1-іл, піролідін-2-іл, 1, морфолініло, піперидин-3-іл, піперидин-4-іл, гомопіперидин-1-іл, піперазин-1-іл або гомопіперазин-1-іл. Придатне значення для такої групи, котра має 1 або 2 оксо чи тіоксо замісники, є наприклад, 2-оксопіролідиніл, 2-тіоксопіролідиніл, 2-оксоімідазолідиніл, 2-тіоксоімідазолідиніл, 2-оксопіперидиніл, 2,5-діоксопіролідиніл, 2,5-діоксоімідазолідиніл або 2,6-діоксопіперидиніл.

Придатне значення для R^4 або R^1 , коли він - (3-6C)циклоалкіл, або для замісника у R^1 , коли він - (3-6C)циклоалкіл, є наприклад, насичене моноциклічне 3-6-членне карбонове кільце, як-то циклопропіл, циклобутил, циклопентил або циклогексил, переважно циклопропіл, циклопентил або циклобутил, більше переважно циклопропіл або циклобутил.

Придатне значення для замісника у R^1 , коли він - (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, є наприклад, циклопропілметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, циклопропілетил, переважно циклопропілметил або циклопропілетил, більше переважно циклопропілметил.

Придатні значення для різних R^1 , R^2 , R^3 , R^4 або R^5 , або для замісників на R^1 або R^4 , або для замісників на арилі, гетероарилі або гетероциклілі у R^1 охоплюють:

для галогена: флуор, хлор, бром та йод;
для (1-6C)алкілу: метил, етил, пропіл, ізопропіл та трет-бутил;
для (2-6C)алкенілу: вініл та аліл;
для (2-6C)алкінілу: етиніл та 2-пропініл;
для (1-6C)алкокси: метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил та бутоксил;
для (1-6C)алкілтіо: метилтіо, етилтіо та пропілтіо;
для (1-6C)алкілсульфінілу: метилсульфініл, етилсульфініл та пропілсульфініл;
для (1-6C)алкілсульфонілу: метилсульфоніл, етилсульфоніл та пропілсульфоніл;
для гідрокси-(2-6C)алкокси: 2-гідроксіетоксил, 3-гідроксіпропоксил, 2-гідрокси-1-метилетоксил, 2-гідрокси-2-пропоксил та 4-гідроксибутоксил;
для ціано-(1-6C)алкокси: ціанометоксил, 2-ціаноетоксил та 3-ціанопропоксил;
для (1-6C)алкокси-(2-6C)алкокси: 2-метоксіетоксил, 2-етоксіетоксил, 3-метоксіпропоксил, 2-метокси-1-метилетоксил та 4-етоксидетоксил;
для карбамоїл-(1-6C)алкокси: карбамоїлметоксил та 2-карбамоїлетоксил;

для N-(1-6C)алкілкарбамоїл-(1-6C)алкокси: N-метилкарбамоїлметоксил, 2-(N-етилкарбамоїл)етоксил та 3-(N-метилкарбамоїл)пропоксил;

для (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкілу: (3-6C)циклоалкілметил та (3-6C)циклоалкілетил;

для (1-6C)алкіламіно: метиламіно, етиламіно та пропіламіно;

для ді-[(1-6C)алкіл]аміно: диметиламіно, діетиламіно та N-етил-N-метиламіно;

для (1-6C)алкоксикарбоніл: метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл та трет-бутоксикарбоніл;

для N-(1-6C)алкткарбамоїл: N-метилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл та N-пропілкарбамоїл;

для N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл: N,N-диметилкарбамоїлметил, N-етил-N-метилкарбамоїл та N,N-діетилкарбамоїл;

для (2-6C)алканол: ацетил та пропіоніл;

для галоген-(1-6C)алкілу: флуорметил, хлорметил, бромметил, дифлуорметил, дихлорметил, дибромметил, 2-флуоретил, 2-хлоретил та 2-брометил;

для гідрокси-(1-6C)алкілу: гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил та 3-гідроксипропіл;

для карбамоїл-(1-6C)алкілу: карбамоїлметил, 1-карбамоїлетил, 2-карбамоїлетил та 3-карбамоїлпропіл;

для N-(1-6C)алкілкарбамоїл-(1-6C)алкілу: N-метилкарбамоїлметил, N-етилкарбамоїлметил, N-пропілкарбамоїлметил, 1-(N-метилкарбамоїл)етил, 1-(N-етилкарбамоїл)етил, 2-(N-метилкарбамоїл)етил, 2-(N-етилкарбамоїл)етил та 3-(N-метилкарбамоїл)пропіл;

для (1-6C)алкокси-(1-6C)алкілу: метоксиметил, етоксиметил, 1-метоксіетил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил та 3-метоксипропіл;

для аміно-(1-6C)алкілу: амінометил, 2-аміноетил, 1-аміноетил та 3-амінопропіл;

для карбокси-(1-6C)алкілу: карбоксиметил, 1-карбоксіетил, 2-карбоксіетил, 3-карбоксипропіл та 4-карбоксибутил;

для ціано-(1-6C)алкілу: ціанометил, 2-ціаноетил, 1-ціаноетил та 3-ціанопропіл;

для (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкілу: метиламінометил, етиламінометил, 1-метиламіноетил, 2-метиламіноетил, 2-етиламіноетил та 3-метиламінопропіл;

для ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкілу: диметиламінометил, діетиламінометил, 1-диметиламіноетил, 2-диметиламіноетил та 3-диметиламінопропіл.

для аміно-(2-6C)алкокси: 2-аміноетоксил, 2-аміно-1-метилетоксил, 3-амінопропоксил, 2-аміно-2-метилпропоксил та 4-амінобутоксил;

для (1-6C)алкіламіно-(2-6C)алкокси: 2-метиламіноетоксил, 2-метиламіно-1-метилетоксил, та 3-етиламінопропоксил,

для ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(2-6C)алкокси: 2-диметиламіноетоксил, 2-діетиламіноетоксил, 2-диметиламінопропоксил, 2-диметиламіно-метилетоксил, 3-диметиламінопропоксил та 4-диметиламінобутоксил,

2-(N-метил-N-ізопропіламіно)етоксил, та 2-(N-етил-N-ізопропіламіно)етоксил;

для аміно-(2-6C)алкіламіно: 2-аміноетиламіно, 3-амінопропіламіно, 2-аміно-2-метилпропіламіно та 4-амінобутиламіно;

для галоген-(2-6C)алкіламіно: 2-флуоретиламіно, 2-хлоретиламіно, 2-брометиламіно, 3-флуорпропіламіно та 3-хлорпропіламіно;

для гідрокси-(2-6C)алкіламіно: 2-гідроксіетиламіно, 3-гідроксипропіламіно, 2-гідрокси-2-метилпропіламіно та 4-гідроксибутиламіно;

для ціано-(1-6C)алкіламіно: ціанометиламіно, 2-ціаноетиламіно та 3-ціанопропіламіно;

для (1-6C)алкокси-(2-6C)алкіламіно: 2-метоксіетиламіно, 2-етоксіетиламіно, 3-метоксипропіламіно та 3-етоксипропіламіно,

для (1-6C)алкіламіно-(2-6C)алкіламіно: 2-метиламіноетиламіно, 2-етиламіноетиламіно, 2-пропіламіноетиламіно, 3-метиламінопропіламіно, 3-етиламінопропіламіно, 2-метиламіно-2-метилпропіламіно та 4-метиламінобутиламіно; для ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(2-6C)алкіламіно: 2-диметиламіноетиламіно, 2-(N-етил-N-метиламіно)етиламіно, 2-діетиламіноетиламіно, 2-діпропіламіноетиламіно, 3-диметиламінопропіламіно, 3-діетиламінопропіламіно, 2-диметиламіно-2-метилпропіламіно та 4-диметиламінобутиламіно;

для арил-(1-6C)алкілу: бензил, 2-фенілетил, 2-фенілпропіл та 3-фенілпропіл; для арил-(1-6C)алкокси: бензилоксил та 2-фенілетоксил; для арилокси: феноксил та 2-нафтилоксил; для ариламіно: аніліно;

для гетероарил-(1-6C)алкілу: гетероарилметил, гетероарилетил, 2-гетероарилетил, 2-гетероарилпропіл та 3-гетероарилпропіл;

для гетероарил-(1-6C)алкокси: гетероарилметоксил та 2-гетероарилетоксил;

для гетероцикліл-(1-6C)алкілу: гетероциклілметил, 2-гетероциклілетил, 2-гетероциклілпропіл та 3-гетероциклілпропіл;

для гетероцикліл-(1-6C)алкокси: гетероциклілметоксил та 2-гетероциклілетоксил;

для (2-6C)алканоліокси: ацетоксил та пропіноліокси;

для (1-6C)алканоліламіно: формамідо, ацетамідо та пропіопамідо;

для (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкілу: метоксикарбонілметил, етоксикарбонілметил, трет-бутоксикарбонілметил, 1-метоксикарбонілетил, 1-етоксикарбонілетил, 2-метоксикарбонілетил, 2-етоксикарбонілетил, 3-метоксикарбонілпропіл та 3-етоксикарбонілпропіл;

Придатна фармацевтично прийнятна сіль сполуки формули I, наприклад, кислотно-адитивна сіль сполуки формули I, котра є достатньо основною, наприклад, кислотно-адитивна сіль з неорганічною або органічною кислотою, як-то гідрохлоридна, гідробромідна, сульфатна, фосфорна, трифлуороцтова, лимонна, малеїнова, винна, фумарова, ге-міфумарова, бурштинова, гемібурштинова, мигдалева, метансульфонова, диметансульфонова, етан-1,2-сульфонова, бензолсульфо-

нова, саліцилова або 4-толуолсульфонова кислота.

Наступні значення m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^5 нижченаведені. Такі величини можна застосовувати, де прийнятно з будь-яким з визначень, пунктів формули винаходу або втілень, визначених вище або далі.

$m=0$, 1 або 2.

$m=0$ або 1.

$m=1$ або 2.

$m=0$ $m=1$.

$m=2$.

R^1 - галоген, гідроксил, ціано, трифлуорметил, трифлуорметоксил, (1-6C)алкіл, (1-6C)алкоксил, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (2-6C)алканойл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфоніл, гідрокси-(2-6C)алкоксил, аміно-(2-6C)алкоксил, ціано-(2-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно-(2-6C)алкоксил, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(2-6C)алкоксил, (1-6C)алкокси-(2-6C)алкоксил, ді[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, карбамоїл-(1-6C)алкіл, гетероарил-(1-6C)алкіл, гетероарил-(1-6C)алкоксил, гетероцикліл, гетероцикліл-(1-6C)алкіл, гетероциклілоксил та гетероцикліл-(1-6C)алкоксил,

де будь-який гетероарил або гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксикарбоніл, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкілсульфоніл, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону або нітрогену, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: галоген, гідроксил, трифлуорметил, оксо (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, галоген-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкоксикарбоніл, гетероарил, гетероарил-(1-6C)алкіл, гетероцикліл та гетероциклілоксил,

де будь-який гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 оксо або тіо-ксо замісники.

R^1 - галоген, гідроксил, (1-6C)алкоксил, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (2-6C)алканойл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфоніл, аміно-(2-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно-(2-6C)алкоксил, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(2-6C)алкоксил, ді[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, карбамоїл-(1-6C)алкіл, гетероарил-(1-6C)алкіл, гетероцикліл, гетероциклілоксил та гетероцикліл-(1-6C)алкоксил,

де будь-який гетероарил або гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксил, (1-

6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону або нітрогену, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: галоген, гідроксил, трифлуорметил, (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл, (1-6C)алкоксил, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкоксикарбоніл, гетероарил-(1-6C)алкіл, гетероцикліл та гетероциклілоксил.

R^1 - галоген, гідроксил, (1-6C)алкоксил, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (2-6C)алканойл, (1-6C)алкілтіо, (1-6C)алкілсульфоніл, аміно-(2-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно-(2-6C)алкоксил, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(2-6C)алкоксил, ді[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл, карбамоїл-(1-6C)алкіл, гетероарил-(1-6C)алкіл, гетероцикліл, гетероциклілоксил та гетероцикліл-(1-6C)алкоксил,

де будь-який гетероарил або гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону або нітрогену, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: галоген, гідроксил, трифлуорметил, (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл, (1-6C)алкоксил, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкоксикарбоніл, гетероарил-(1-6C)алкіл, гетероцикліл та гетероциклілоксил.

R^1 - флуор, хлор, бром, йод, гідроксил, метоксил, етоксил, пропоксил, ацетил, метилтіо, етилтіо, метилсульфоніл, етилсульфоніл, 2-аміноетоксил, 2-аміно-1-метилетоксил, 3-амінопропоксил, 2-аміно-2-метилпропоксил, 2-метиламіноетоксил, 2-метиламіно-1-метилетоксил, 3-етиламінопропоксил, 2-диметиламіноетоксил, 2-діетиламіноетоксил, 2-диметиламінопропоксил, 2-диметиламіно-2-метилетоксил, 3-диметиламінопропоксил, диметиламінометил, діетиламінометил, 1-диметиламіноетил, 2-диметиламіноетил, 3-диметиламінопропіл, карбамоїлметил, 1-карбамоїлетил, 2-карбамоїлетил, 3-карбамоїлпропіл, гетероарилметил, гетероарилетил, гетероцикліл, гетероциклілоксил, гетероциклілметоксил та 2-гетероциклілетоксил,

де будь-який гетероарил або гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, флуор, хлор, бром, йод, метил, етил, пропіл, ізопропіл, циклобутилметил, циклопропілметил, циклобутилметоксил, циклопропілметоксил, ацетил, метоксил, ето-

ксил, пропоксил, метоксикарбонілметил, етоксикарбонілметил, трет-бутоксикарбонілметил, 1-метоксикарбонілетил, 1-етоксикарбонілетил, 2-метоксикарбонілетил, 2-етоксикарбонілетил, 3-метоксикарбонілпропіл, 3-етоксикарбонілпропіл, N-метилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл, N-пропілкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, N-етил-N-метилкарбамоїл, N,N-діетилкарбамоїл, флуорметил, хлорметил, бромметил, дифлуорметил, ди хлорметил, дибромметил, 2-флуоретил, 2-хлоретил, 2-брометил, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил, 3-гідроксипропіл, метоксиметил, етоксиметил, 1-метоксіетил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил та 3-метоксипропіл, ціанометил, 2-ціаноетил, 1-ціаноетил, 3-ціанопропіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону або нітрогену, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: флуор, хлор, бром, йод, гідроксил, трифлуорметил, метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил, трет-бутоксил, диметиламіно, діетиламіно, N-етил-N-метиламіно, метоксиметил, етоксиметил, 1-метоксіетил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил, 3-метоксипропіл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, гетероарилметил, гетероарилетил, гетероцикліл та гетероциклілоксил.

R^1 - флуор, хлор, бром, йод, гідроксил, метоксил, етоксил, пропоксил, ацетил, метилтіо, етилтіо, метилсульфоніл, етилсульфоніл, 2-аміноетоксил, 2-аміно-1-метилетоксил, 3-амінопропоксил, 2-аміно-2-метилпропоксил, 2-метиламіноетоксил, 2-метиламіно-1-метилетоксил, 3-етиламінопропоксил, 2-диметиламіноетоксил, 2-діетиламіноетоксил, 2-диметиламінопропоксил, 2-метилетоксил, 3-диметиламінопропоксил, диметиламінометил, діетиламінометил, 1-диметиламіноетил, 2-диметиламіноетил, 3-диметиламінопропіл., карбамоїлметил, 1-карбамоїлетил, 2-карбамоїлетил, 3-карбамоїлпропіл, піперидинілметил, піперидинілетил, гомопіперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, морфолініл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіримідиніл або тетрагідропіримідиніл, піперидинілоксил, піролодинілоксил, морфолінілетоксил, піролідинілетоксил, піперидинілетоксил, азетидинілетоксил,

де будь-який гетероарил або гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, - флуор, хлор, бром, йод, метил, етил, пропіл, ізопропіл, циклобутилметил, циклопропілметил, циклобутилметоксил, циклопропілметоксил, ацетил, метоксил, етоксил, пропоксил, метоксикарбонілметил, етоксикарбонілметил, трет-бутоксикарбонілметил, 1-метоксикарбонілетил, 1-етоксикарбонілетил, 2-метоксикарбонілетил, 2-етоксикарбонілетил, 3-метоксикарбонілпропіл, 3-етоксикарбонілпропіл, N-метилкарбамоїл, N-етилкарбамоїл, N-пропілкарбамоїл, N,N-диметилкарбамоїл, N-етил-N-метилкарбамоїл, N,N-діетилкарбамоїл, флуор-

метил, хлорметил, бромметил, дифлуорметил, ди хлорметил, дибромметил, 2-флуоретил, 2-хлоретил, 2-брометил, гідроксиметил, 2-гідроксіетил, 1-гідроксіетил, 3-гідроксипропіл, метоксиметил, етоксиметил, 1-метоксіетил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил та 3-метоксипропіл, ціанометил, 2-ціаноетил, 1-ціаноетил, 3-ціанопропіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону або нітрогену, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: флуор, хлор, бром, йод, гідроксил, трифлуорметил, метил, етил, пропіл, ізопропіл, трет-бутил, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил, трет-бутоксил, диметиламіно, діетиламіно, N-етил-N-метиламіно, метоксиметил, етоксиметил, 1-метоксіетил, 2-метоксіетил, 2-етоксіетил, 3-метоксипропіл, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, піперидинілметил, піперидинілетил, гомопіперидиніл, піперазиніл, гомопіперазиніл, морфолініл, дигідропіридиніл, тетрагідропіридиніл, дигідропіримідиніл, тетрагідропіримідиніл, піперидинілоксил апсіпіролодинілоксил.

R^1 - аміно-(2-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно-(2-6C)алкоксил, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(2-6C)алкоксил, аміно-(2-6C)алкіламіно, (1-6C)алкіламіно-(2-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(2-6C)алкіламіно, арил, арил-(1-6C)алкіл, арил-(1-6C)алкоксил, арилоксил, ариламіно, гетероарил, гетероарил-(1-6C)алкіл, гетероарилоксил, гетероарил-(1-6C)алкоксил, гетероариламіно, гетероцикліл, гетероцикліл-(1-6C)алкіл, гетероциклілоксил, гетероцикліл-(1-6C)алкоксил або гетероцикліламіно,

де будь-який арил, гетероарил або гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксил, карбоксил, (1-6C)алкоксикарбоніл, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, карбокси-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно,

де будь-який гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 оксо або тіо-ксо замісники.

де будь-яка група у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: під-

роксил, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксил, карбоксил, (1-6C)алкоксикарбоніл, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканол, аміно, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, карбокси-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно.

R^1 - гетероцикліл або гетероциклілоксил,

де будь-який гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкоксикарбоніл, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл та гідрокси-(1-6C)алкіл.

R^1 - морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперидинілоксил, гомопіперидиніл, піперазиніл або гомопіперазиніл,

де будь-яка група у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксил, карбоксил, (1-6C)алкоксикарбоніл, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканол, аміно, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галогенні-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, карбокси-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно.

R^1 - морфолініл, тіоморфолініл, піперидиніл, піперидинілоксил, гомопіперидиніл, піперазиніл або гомопіперазиніл,

де будь-який гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкоксикарбоніл, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл та гідрокси-(1-6C)алкіл.

R^1 - піперидиніл, піперидинілоксил, гомопіперидиніл, піперазиніл або гомопіперазиніл,

де будь-яка група у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: ме-

тил, етил, пропіл, ізопропіл, циклопропілметил, трет-бутоксикарбоніл, трет-бутоксикарбонілметил та 2-гідроксіетил.

R^1 - 4-метилпіперазин-1-іл.

R^2 - галоген, трифлуорметил або (1-6C)алкіл.

R^2 - трифлуорметил або (1-6C)алкіл.

R^2 - трифлуорметил або метил.

R^2 - метил.

R^3 - гідроген, галоген, трифлуорметил, ціано або (1-6C)алкіл.

R^3 - гідроген, галоген або (1-6C)алкіл.

R^3 - гідроген або галоген.

R^3 - гідроген або хлор.

R^3 - хлор.

R^3 - гідроген.

R^4 - (3-6C)циклоалкіл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіл або гетероарил, а R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно.

R^4 - циклопропіл, циклобутил, циклопентил, метоксил, етоксил, метил, етил, пропіл, ізоксазоліл, оксазоліл, фураніл, тiazоліл, піразоліл або піридил, та R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно.

R^4 - (3-6C)циклоалкіл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіл або гетероарил, та R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно.

R^4 - циклопропіл, циклобутил, циклопентил, метоксил, етоксил, метил, етил, пропіл, ізоксазоліл, оксазоліл, фураніл, тiazоліл, піразоліл або піридил, та R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно та (1-6C)алкіл.

R^4 - циклопропіл, циклобутил, циклопентил, метоксил, етоксил, метил, етил, пропіл, ізоксазоліл, оксазоліл, фураніл, тiazоліл, піразоліл або піридил.

R^4 - циклопропіл, циклобутил, метоксил, етил або ізоксазоліл.

R^4 - циклопропіл, циклобутил, метоксил, етил, піразоліл або ізоксазоліл.

R^4 - (3-6C)циклоалкіл, та R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно.

R^4 - (3-5C)циклоалкіл, та R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно.

R^4 - циклопропіл, циклобутил, або циклопентил, та R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним

або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно.

R^4 - циклопропіл або циклобутил, та R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно.

R^4 - циклопропіл та може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно.

R^4 - циклопропіл та може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл та (1-6C)алкоксил.

R^4 - циклопропіл та може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: флуор, хлор, гідроксил, метил, етил, та метоксил.

R^4 - циклопропіл та може бути, як варіант, заміщеним метилом та метоксилом.

R^4 - циклопропіл та може бути, як варіант, заміщеним метилом.

R^4 - циклопропіл, циклобутил або циклопентил.

R^4 - циклопропіл або циклобутил.

R^4 - циклопропіл.

R^5 - гідроген, галоген, трифлуорметил, ціано або (1-6C)алкіл.

R^5 - гідроген, галоген або (1-6C)алкіл.

R^5 - гідроген або галоген.

R^5 - гідроген або хлор.

R^5 - хлор.

R^5 - гідроген.

R^5 - гідроген, галоген, трифлуорметил, ціано, (1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл або (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл.

R^5 - гідроген, галоген, трифлуорметил, ціано, гідроксиметил, метил або етил.

Конкретні нові сполуки винаходу охоплюють, наприклад, амідні похідні формули I, або їх фармацевтично прийнятні солі, де:

(a) $m=0$ або 1;

R^1 - гетероцикліл, гетероцикліл-(1-6C)алкіл, гетероциклілоксил, гетероцикліл-(1-6C)алкоксил або гетероцикліламіно,

де будь-який гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксил, карбоксил, (1-6C)алкоксикарбоніл, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, карбокси-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно;

R^2 - трифлуорметил або метил;

R^3 - гідроген або хлор;

R^4 - циклопропіл, циклобутил, циклопентил, метил, етил, пропіл, ізоксазоліл, оксазоліл, фураніл, тiazоліл, піразоліл або піридил, та R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно та (1-6C)алкіл; та

R^5 - гідроген або хлор.

(b) $m=0$ або 1;

R^1 - гетероцикліл або гетероциклілоксил,

де будь-який гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: гідроксил, галоген, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (3-6C)циклоалкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкоксил, (1-6C)алкоксил, карбоксил, (1-6C)алкоксикарбоніл, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл, N-(1-6C)алкілкарбамоїл, N,N-ді-[(1-6C)алкіл]карбамоїл, (2-6C)алканойл, аміно, (1-6C)алкіламіно, ді-[(1-6C)алкіл]аміно, галоген-(1-6C)алкіл, гідрокси-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкокси-(1-6C)алкіл, ціано-(1-6C)алкіл, карбокси-(1-6C)алкіл, аміно-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкіламіно-(1-6C)алкіл та ді-[(1-6C)алкіл]аміно-(1-6C)алкіл,

де будь-який із замісників R^1 , визначених вище, котрий містить групу CH_2 , котра приєднана до 2 атомів карбону, або групу CH_3 , котра приєднана до атома карбону, може, як варіант, мати на кожній вказаній групі CH_2 або CH_3 один або більше замісників, вибраних з групи: гідроксил, аміно, (1-6C)алкіл, (2-6C)алкеніл, (2-6C)алкініл, (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно та ді-[(1-6C)алкіл]аміно;

R^2 - метил;

R^3 - гідроген;

R^4 - циклопропіл, циклобутил, циклопентил, метил, етил, пропіл, ізоксазоліл, оксазоліл, фураніл, тiazоліл, піразоліл або піридил, та R^4 може бути, як варіант, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи: галоген, гідроксил, аміно та (1-6C)алкіл; та

R^5 - гідроген.

(c) $m=1$;

R^1 - гетероцикліл або гетероциклілоксил,

де будь-який гетероцикліл у заміснику R^1 може, як варіант, мати 1 або 2 замісники, вибрані з групи: (1-6C)алкіл, (3-6C)циклоалкіл-(1-6C)алкіл, (1-6C)алкоксикарбоніл, (1-6C)алкоксикарбоніл-(1-6C)алкіл та гідрокси-(1-6C)алкіл;

R^2 - метил;

R^3 - гідроген; та

R^4 - циклопропіл, циклобутил етил, піразоліл або ізоксазоліл; та

R^5 - гідроген.

Особливо кращими сполуками винаходу є:
 N-циклопропіл-4-метил-3-(1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)бензамід;
 N-циклопропіл-3-(7-метокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-(диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 3-(7-бром-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піперидин-1-ілетокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-[(3R)-3-флуорпіролідін-1-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-[2-(1,4-оксазепан-4-іл)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-[(2-метоксіетил)(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 3-[7-[2-[(циклобутилметил)(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піролідін-1-ілетокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-[(3R)-3-гідроксипіролідін-1-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-[(2S)-2-(метоксиметил)піролідін-1-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-[ізопропіл(2-метоксіетил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-[(ізопропіл(метил)аміно]етокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[3-(диметиламіно)пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 3-[7-[2-(диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-ізоксазол-3-іл-4-метилбензамід;
 3-[7-[2-(диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[1-етилпіперидин-4-іл)окси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-[2-[метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-[2-[метил(тетрагідрофуран-2-метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[7-[2-[метил(проп-2-ін-1-іл)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-[(38)-3-флуорпіролідін-1-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-(4,4-дифлуорпіперидин-1-іл)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-(3,3-дифлуорпіролідін-1-іл)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-(4-флуорпіперидин-1-іл)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-(3-флуорпіперидин-1-іл)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-(3-флуорпіперидин-1-іл)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-[(2S,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[2-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-[3-(4-пропіонілпіперазин-1-іл)пропокси]ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-етил-4-метил-3-[7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[3-(4,4-дифлуорпіперидин-1-іл)пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[3-[ізопропіл(метил)аміно]пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-(3-піперидин-1-ілпропокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-[3-[метил(тетрагідрофуран-2-ілметил)аміно]пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[3-[(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-[3-[метил(проп-2-ін-1-іл)аміно]пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[3-(3,3-дифлуорпіролідін-1-іл)пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-3-[7-[3-(3-флуорпіперидин-1-іл)пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;
 N-циклопропіл-4-метил-3-[7-[2-[4-(метилсульфоніл)піперазин-1-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;
 N-етил-3-[7-[2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-етил-3-[7-2-[(3R)-3-флуорпіролідин-1-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[7-3-[метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно]пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;

3-[7-3-(диметиламіно)пропіл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-ізоксазол-3-іл-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-3-(4-флуорпіперидин-1-іл)пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-3-[(3R)-3-флуорпіролідин-1-іл]пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-3-[(3S)-3-флуорпіролідин-1-іл]пропокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-етил-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піперидин-1-ілетокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід; N-етил-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід

N-циклопропіл-3-[7-2-[ізобутил(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-2-[етил(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-2-(діізопропіламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[7-2-[(2S)-2-метилпіперидин-1-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;

N-циклопропіл-3-[7-2-[етил(ізопропіл)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-2-(діетиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

3-[7-2-[трет-бутил(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

3-[7-2-[циклогексил(ізопропіл)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

3-[7-2-[циклогексил(етил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

3-[7-2-[циклогексил(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-2-2-(гідроксиметил)морфолін-4-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-2-[(2S)-2-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

3-[7-2-азетидин-1-тетокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-2-(ізопропіламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

3-[7-2-[аліл(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;

N-етил-3-[7-2-[етил(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

3-[7-2-(діетиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;

N-етил-3-[7-2-[етил(ізопропіл)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклобутил-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-4-метил-3-[7-2-(метиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;

N-етил-3-[7-2-[(3R)-3-гідроксіпіролідин-1-іл]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-етил-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піролідин-1-ілетокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;

N-етил-3-[7-2-(4-гідроксіпіперидин-1-іл)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-етил-4-метил-3-[7-2-[метил[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метил]аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;

N-етил-3-[7-2-(4-флуорпіперидин-1-іл)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-етил-4-метил-3-[1-оксо-7-2-[(3aR,6aS)-тетрагідро-5H-[1,3]діоксоло[4,5-c]пірол-5-іл]етокси]ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;

3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метил-N-(1-метилциклопропіл)бензамід;

N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;

N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;

3-[7-(2-аміноетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-1л]-N-циклопропіл-4-метилбензамід;

N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піперидин-1-ілетокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід;

3-[7-2-[трет-бутил(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;

3-[7-2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метил-N-(1-метил-1H-піразол-3-іл)бензамід;

3-[7-2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метил-N-(1-метил-1H-піразол-5-іл)бензамід;

3-[7-2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-метокси-4-метилбензамід;

N-циклобутил-3-[7-2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-(7-метокси-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[7-2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси]-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-етил-3-[7-2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси]-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклопропіл-3-[4-(гідроксиметил)-7-метокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-етил-3-[7-2-[етил(метил)аміно]етокси]-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

3-[7-2-(диметиламіно)етокси]-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід;

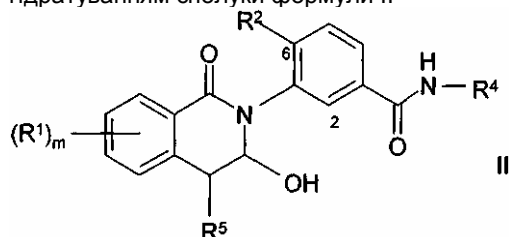
N-циклобутил-3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід;

N-циклобутил-3-[7-{2-[етил(метил)аміно]етокси}-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід; та

N-циклобутил-3-[7-{2-(диметиламіно)етокси}-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід; або їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки формули I, або їх фармацевтично прийнятні солі, можна отримувати будь-яким способом, відомим для отримання хімічно споріднених сполук. Придатні способи показані, наприклад, у WO 00/55153. Такі способи при застосуванні для отримання нових сполук формули I є наступною ознакою винаходу та показані наступними репрезентативними варіантами способу, де якщо не вказано інше, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 та R^5 мають будь-які зі значень, визначених вище. Необхідні вихідні матеріали можна отримувати стандартними способами органічної хімії. Отримання таких вихідних матеріалів описано разом з наступними репрезентативними варіантами способу та у нижченаведених прикладах. Альтернативно, необхідні вихідні матеріали можна отримувати аналогічними процедурами, котрі відомі спеціалістам.

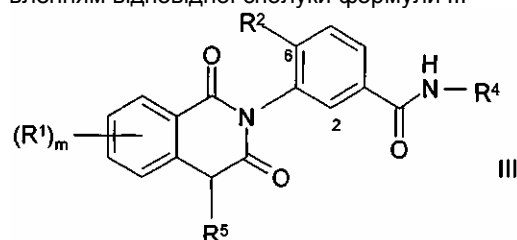
(a) Сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, можна отримувати дегідратуванням сполуки формули II



придатною кислотою, наприклад, неорганічною або органічною кислотою, як-то гідрохлоридна, гідробромідна, сульфатна, оцтова, трифлуороцтова, лимонна або малеїнова кислота.

Реакцію також переважно проводять у придатному інертному розчиннику або розріджувачі, як-то вода, метанол, етанол, тетрагідрофуран, метиленхлорид, 1,2-диметоксietан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін-2-он, диметилсульфоксид або ацетон, при температурі, наприклад, 0-150°C, зручно при 25°C.

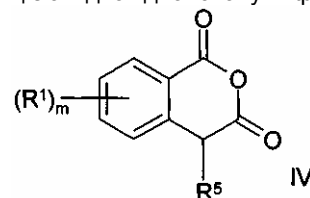
Сполуку формули II можна отримувати відновленням відповідної сполуки формули III



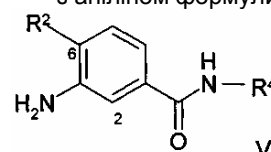
придатним відновником, наприклад, гідридом металу, наприклад, натрій боргідридом. Альтернативні відновники можна знайти у Advanced Organic Chemistry, 4th Edition, by Jerry March, published by John Wiley & Sons 1992.

Реакцію також переважно проводять у придатному інертному розчиннику або розріджувачі, як-то, метанол, етанол, тетрагідрофуран, метиленхлорид, 1,2-диметоксietан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін-2-он, диметилсульфоксид або ацетон, та при температурі, наприклад, 0-150°C, зручно при 25°C.

Сполуку формули III можна отримувати реакцією відповідної сполуки формули IV



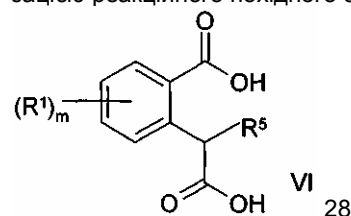
з аніліном формули V



де R^1 , R^2 , R^4 та R^5 , визначені вище, а будь-яка функціональна група є захищеною, якщо необхідно.

Реакцію також переважно проводять у придатному інертному розчиннику або розріджувачі, як-то толуол, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін-2-он, диметилсульфоксид або ацетон, при температурі, наприклад, 0-200°C, зручно при 150°C.

Сполуку формули IV можна отримувати циклізацією реакційного похідного сполуки VI



де R^1 та R^5 , визначені вище, а будь-яка функціональна група є захищеною, якщо необхідно, та:

- (i) видаленням будь-якої захисної групи; та
- (ii) як варіант, утворенням фармацевтично прийнятної солі.

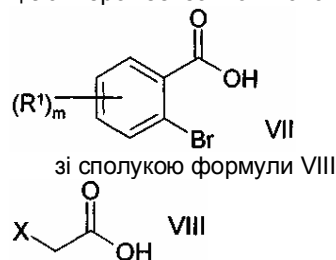
Придатними реакційними похідними сполуки формули VI є, наприклад, ацилгалогенід, наприклад, ацилхлорид, утворений реакцією кислоти та неорганічного хлорангідриду, наприклад, тіонілхлориду; змішаний ангідрид, наприклад, ангідрид, утворений реакцією кислоти та хлорформіату, як-то ізобутилхлорформіат; ангідрид, утворений реакцією кислоти та ацилгалогеніду, як-то ацетилхлорид; активний естер, наприклад, естер, утворений реакцією кислоти з фенолом, як-то пентафлуорфенол, з естером, як-то пентафлуорфеніл трифлуорацетат або зі спиртом, як-то N-гідроксибензотриазол; ацилазидом, наприклад, азидом, утвореним реакцією кислоти та азиду, як-то дифенілфосфорілазид; ацилціанідом, наприклад, ціанідом, утвореним реакцією кислоти та ціаніду, як-то діетилфосфорилціаніду; або продуктом реакції кислоти та карбодіміду, як-то дициклогексилкарбодімід.

Реакцію можна легко проводити у присутності придатної основи, як-то, наприклад, карбонат, алкоксид, гідроксид або гідрид лужного або лужно-земельного металу, наприклад, натрій карбонат, калій карбонат, натрій етоксид, калій бутоксид, натрій гідроксид, калій гідроксид, натрій гідрид або калій гідрид, або металоорганічної основи, як-то алкіл-літій, наприклад, н-бутил-літій, або діалкіламіно-літій, наприклад, літій ді-ізопропіламід, або, наприклад, основи органічного аміну, як-то, наприклад, піридин, 2,6-лутидин, колідин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін, морфолін або діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен.

Реакцію можна також легко проводити у присутності придатної кислоти, як-то, наприклад, неорганічна або органічна кислота, як-то гідрохлоридна, гідробромідна, сульфатна, оцтова, трифлуороцтова, лимонна або малеїнова кислота.

Реакцію також переважно проводять у придатному інертному розчиннику або розріджувачі, як-то толуол, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін-2-он, диметилсульфоксид або ацетон, при температурі, наприклад, 0-200°C, зручно при 25°C.

Сполуку формули VI можна отримувати реакцією 2-бромбензойної кислоти формули VII



де R⁵, визначено вище, а X - придатний активований еквівалент оцтової кислоти, де карбоксигрупа є захищеною, якщо необхідно, та:

- (i) видаленням будь-яких захисних груп; та
- (ii) як варіант, утворенням фармацевтично прийнятної солі.

Придатним активованим еквівалентом оцтової кислоти сполуки формули VIII, є наприклад, захищений малоновий естер, наприклад, диметилмалонат; β-кет-естер, наприклад, етилацетоацетат.

Реакцію можна легко проводити у присутності придатної основи, як-то, наприклад, карбонат, алкоксид, гідроксид або гідрид лужного або лужно-земельного металу, як-то натрій карбонат, калій карбонат, натрій етоксид, калій бутоксид, натрій гідроксид, калій гідроксид, натрій гідрид або калій гідрид, або металоорганічна основа, як-то алкіл-літій, наприклад, н-бутил-літій, або діалкіламіно-літій, наприклад, літій ді-ізопропіламід, або, наприклад, основа органічного аміну, як-то, наприклад, піридин, 2,6-лутидин, колідин, 4-диметиламінопіридин, триетиламін, морфолін або діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен.

Реакцію також переважно проводять у придатному інертному розчиннику або розріджувачі, як-то толуол, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін-2-он, диметилсульфоксид або, придатний активований еквівалент оцтової кислоти, при температурі, наприклад, 0-200°C, зручно при 80°C.

Типові умови охоплюють застосування придатного перехідного металу як попереднику катализатора, як-то купрум(I) бромід. Перетворення можна також здійснити, застосовуючи арилїодиди або арилтрифлати сполуки формули VIII.

Захисні групи можна загалом вибрати з будь-якої груп, описаних у літературі або відомих спеціалістам як прийнятні для захисту потрібної групи, та можна вводити звичайними способами. Захисні групи можна видаляти будь-яким зручним способом, який описано у літературі або відомий спеціалістам як прийняти для видалення потрібної захисної групи, такі способи вибирають так, щоб видалити захисну групу з мінімальним розладом інших груп у молекулі.

Специфічні приклади захисних груп надані нижче для зручності, де "нижчий", як, наприклад, у нижчому алкілі, означає, що група, до котрої це застосовано, переважно має 1-4 атоми карбону. Слід розуміти, що ці приклади не є вичерпними. Де специфічні приклади способів видалення захисних груп надано нижче, це подібним чином не є вичерпним. Застосування захисних груп та способи зняття захисту, не згадані конкретно є, безумовно, у рамках винаходу.

Захисна група для карбоксилу може бути залишком естер-утворюючого аліфатичного або арил-аліфатичного спирт або естер-утворюючого силанолу (вказані спирт або силанол переважно містять 1-20 атомів карбону). Приклади захисних груп для карбоксилу охоплюють (1-12C)алкілі з лінійним чи розгалуженим ланцюгом (наприклад, ізопропіл, трет-бутил); нижчий алкокси-(нижчі алкілі) (наприклад, метоксиметил, етоксиметил, ізо-бутоксиметил); (нижчий аліфатичний ацилокси)-(нижчі алкілі), (наприклад, ацетоксиметил, пропіо-нілоксиметил, бутирилоксиметил, півалоїлоксиметил); нижчий алкоксикарбонілокси-(нижчі алкілі) (наприклад, 1-метоксикарбонілоксиметил, 1-етоксикарбонілоксиметил); арил-(нижчі алкілі) (наприклад, бензил, п-метоксибензил, о-нітробензил, п-нітробензил, бензгідріл та фталідил); три(нижчий алкіл)силілі (наприклад, триметилсиліл та трет-бутилдиметилсиліл); три(нижчий алкіл)силіл-(нижчі алкілі) (наприклад, триметилсилілетил); та (2-6C)алкенілі (наприклад, аліл та вінілетил). Способи, особливо прийнятні для видалення захисних груп для карбоксилу, охоплюють наприклад, каталізований кислотою, основою, металом або ферментом гідроліз.

Приклади захисних груп для гідроксилу охоплюють нижчі алкілі (наприклад, трет-бутил), нижчі алкенілі (наприклад, аліл); нижчі алканолі (наприклад, ацетил); нижчі алко-ксикарбонілі (наприклад, трет-бутоксикарбоніл); нижчі алкенілоксикарбонілі (наприклад, алілоксикарбоніл); арил-(нижчі алкоксикарбонілі) (наприклад, бензоїлоксикарбоніл, п-метоксибензилоксикарбоніл, о-нітробензилоксикарбоніл, п-нітробензилоксикарбоніл); три(нижчий алкіл силілі) (наприклад, три метилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл) та арил-(нижчі алкілі) (наприклад, бензил).

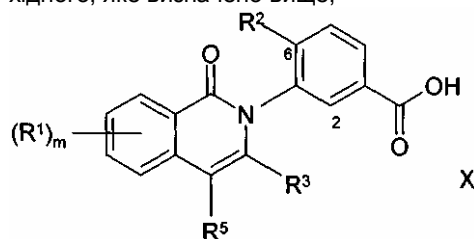
Приклади захисних груп для аміногрупи охоплюють форміл, аралкілі (наприклад, бензил та

заміщений бензил, п-метоксибензил, нітробензил та 2,4-диметоксибензил, та трифенілметил); ді-п-анізилметил та фурилметили; нижчий алкоксикарбоніл (наприклад, трет-бутоксикарбоніл); нижчий алкенілоксикарбоніл (наприклад, алілоксикарбоніл); арил-(нижчі алкоксикарбоніли) (наприклад, бензілоксикарбоніл, п-метоксибензілоксикарбоніл, о-нітробензілоксикарбоніл, п-нітробензілоксикарбоніл; триалкілсиліли (наприклад, триметилсиліл та трет-бутилдиметилсиліл); алкілідени (наприклад, метиліден); бензилідени та заміщені бензилідени.

Способи, прийнятні для видалення захисних груп для гідроксилу та аміногрупи охоплюють, наприклад, каталізований кислотою, основою, металом або ферментом гідроліз для таких груп, як п-нітробензілоксикарбоніл, гідрування для таких груп, як бензил та фотолітичний для таких груп, як о-нітробензілоксикарбоніл.

Загальним довідником стосовно умов реакцій та реагентів є *Advanced Organic Chemistry*, 4th Edition, by Jerry March, published by John Wiley & Sons 1992. Загальним довідником стосовно захисних груп є *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Edition, by Green et al., published by John Wiley & Sons.

(b) Сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, можна отримувати реакцією карбонової кислоти формули X або її реакційного похідного, яке визначено вище,



з аміном формули XI, $\text{H}_2\text{N-R}_4$ XI

у стандартних умовах утворення амідного зв'язку, які визначено вище, де мінливі групи, визначені вище, а будь-яка функціональна група є захищеною, якщо необхідно, та:

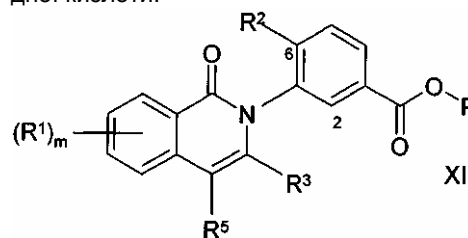
- (i) видаленням будь-яких захисних груп; та
- (ii) як варіант, утворенням фармацевтично прийнятної солі.

Реакцію переважно проводять у присутності придатної основи, яку визначено вище. Реакцію переважно проводять у придатному інертному розчиннику або розріджувачі, як-то тетрагідрофуран, метиленхлорид, 1,2-диметоксетан, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін-2-он, диметилсульфоксид або ацетон, при температурі, наприклад, -78-150°C, зручно при зовнішній температурі.

Звичайно реагент сполучення карбодііміду застосовують у присутності органічного розчинника (переважно безводного полярного апротонного органічного розчинника) при неекстремальній температурі, наприклад, -10-40°C, звичайно при зовнішній температурі приблизно 20°C. Інші типові умови охоплюють активацію карбоксигрупи сполуки формули X, наприклад, обробкою галогеновим

реагентом (наприклад, оксаліл- або тіонілхлоридом) з утворенням ацилгалогеніду в органічному розчиннику при зовнішній температурі, а тоді реакцією активованої сполуки з аміном формули VI.

Карбонову кислоту формули X можна отримувати зняттям захисту у стандартних умовах, які визначено вище, відповідної захищеної карбоксисполуки формули XII, де Р є захисною групою для карбоксилу, як визначено вище. Звичайно це перетворення є achieved, застосовуючи водний розчин натрій гідроксиду або безводного натрій метоксиду у спиртовому середовищі, як-то метанол, при 40-65°C для отримання карбоксилату. Потрібну карбонову кислоту X отримують додаванням водної кислоти, звичайно розбавленої гідрохлоридної кислоти.



(c) Сполуку формули I, де замісник на R¹ або R⁴ - (1-6C)алкоксил або заміщений (1-6C)алкоксил, (1-6C)алкіламіно або ді-[(1-6C)алкіл]аміно, можна отримувати алкілюванням, зручно у присутності придатної основи, як визначено вище, сполуки формули I, де замісник на R¹ або R⁴ - гідроксил або аміно як прийнято.

Реакцію переважно проводять у присутності придатного інертного розчинника або розріджувачу, наприклад, галогенованою розчиннику, як-то метиленхлорид, хлороформ або карбон тетрахлорид, етеру, як-то тетрагідрофуран або 1,4-діоксан, ароматичного розчиннику, як-то толуол, або дипольного апротонного розчиннику, як-то N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, N-метилпіролідін-2-он або диметилсульфоксид. Реакції зручно проводити при температурі, наприклад, 10-150°C, переважно 20-80°C.

Придатним алкілювальним агентом, є наприклад, будь-який агент, відомий у рівні техніки для алкілювання гідроксилу до алкоксилу або заміщеного алкоксилу, або для алкілювання аміно до алкіламіно або заміщеного алкіламіно, наприклад, алкіл- або (заміщений алкіл)-галогенід, наприклад, (1-6C)алкілхлорид, бромід або йодид, у присутності придатної основи, яку визначено вище, у придатному інертному розчиннику або розріджувачі, які визначено вище при температурі, наприклад, 10-140°C, зручно при зовнішній температурі.

(d) Сполуку формули I, де замісник на R¹ або R⁴ - аміно, (1-6C)алкіламіно або ді-[(1-6C)алкіл]аміно можна отримувати реакцією, зручно у присутності придатної основи, яку визначено вище, сполуки формули I, де замісник на R¹ або R⁴ - придатна відщеплювана група, з прийнятним аміном.

Придатною відщеплюваною групою, є наприклад, галоген, як-то флуор, хлор або бром, (1-6C)алкансульфонілоксил, як-то метансульфоніло-

ксил або арилсульфонілоксил, як-то 4-толуолсульфонілоксил.

Реакцію зручно проводити у присутності придатного інертного розріджувачу або носія, які визначено вище при температурі, наприклад, 20-200°C, зручно при 75-150°C.

Наступні біологічні дослідження та приклади ілюструють заявлений винахід.

Біологічні дослідження

Наступні дослідження можна застосовувати для вимірювання р38-кіназо-інгібіторної, TNF-інгібіторної та антиартритної дії сполук формули I:

Дослідження in vitro Ферменти

Здатність тест-сполуки інгібувати фермент кіназу р38 було оцінено. Визначали активність тест-сполуки проти кожної з ізоформ ферменту р38α та р38β.

Рекомбінантний МКК6 людини (GenBank Accession Number G1209672) було виділено з клону 45578 (Genomics. 1996, 33, 151) та застосовано для вироблення білку у формі GST-конденсованого білку у векторі рGEX, застосовуючи процедури, аналогічні розкритим J. Han et al., Journal of Biological Chemistry. 1996, 271, 2886-2891. р38α (GenBank Accession Number G529039) було виділено ПЛР-ампліфікацією людини лімфо-бластоїдної кДНК (GenBank Accession Number GM1416), застосовуючи олігонуклеотиди для 5' та 3' закінчення гена р38α людини, застосовуючи процедури, аналогічні описаним J.Han et al., Biochimica et Biophysica Acta, 1995, 1265, 224-227 та Y. Jiang et al., Journal of Biological Chemistry. 1996, 271, 17920-17926.

Білок р38α експресували у E.coli у векторі PET. Рекомбінантну р38α людини отримували як 5' с-тис-білок, мічений 6His. Білок МКК6 та р38α очищали стандартними способами: GST МКК6 очищали, застосовуючи колонку с глутатіон-сефарозою, а білок р38α очищали, застосовуючи колонки с хелатом нікелю.

Рекомбінантний білок людини р38β (SAPK2b/p3832) отримували від професора Philip Cohen, MRC Protein Phosphorylation Unit, University of Dundee, Scotland.

Ферменти р38 були активовані до застосування інкубацією з МКК6. Неактивована експресована E.coli МКК6 зберігала достатню активність до повної активації обох ізоформ р38. Коротше, МКК6 (5мкл 12мг/мл) інкубували з р38α (50мкл 10мг/мл) протягом 3 годин при 30°C у "кіназному буфері" [550мкл; рН7,4 буфері, що містить Трис HCl (50мМ), ЕГТА (0,1мМ), натрій ортованадат (0,1мМ) та β-меркаптоетанол (0,1%)], Mg [75мкл 100мМ Mg(OCOCH₃)₂] та АТФ (75мкл 1мМ). Активаційний інкубат для р38β був подібним вищевказаному, за винятком того, що містив фермент р38β (82мкл при 3,05мг/мл) та 518мкл "кіназного буферу" Активаційні інкувати р38α та р38β були застосовані свіжими або їх аліквотували та зберігали при -80°C.

Тест-сполуку розчиняли у ДМСО (10мМ) та проводили серійні розбавлення 1:3 у ДМСО у поліпропіленових планшетах (Costar 3365). Розбавлення сполук тоді розбавляли 1:10 у "кіназному буфері" та 10мкл переносили у планшети для мік-

ротитрування (Costar 3596). Контрольні комірки містили 10мкл (розбавлення 1:10 у кіназному буфері) ДМСО. 'Суміш для дослідження кінази' [30мкл], що має основний білок мієліну (Sigma M-1891; 0,5мл 6,66мг/мл розчин у "кіназному буфері"), активований фермент р38α (3,8мкл) та тоді додавали 'Кіназний буфер' (2,55мл). Контрольні комірки на кожному планшеті містили вищевказану 'Суміш для дослідження кінази' (n=6 повторень) або містили 'Суміш для дослідження кінази', де активований фермент р38 було заміщено кіназним буфером (n=6 повторень). 'Мічений АТФ' тоді додавали до усіх комірок [10мкл; що має 50мМ АТФ, 5мкКи ³³P АТФ (Amersham International cat. no. AN9968) та 50мМ Mg(OCOCH₃)₂]. Для р38β, 7,6мкл активованого ферменту р38β було уведено у "Суміш для дослідження кінази". Кінцева концентрація тест-сполуки була 2,4мМ-0,001мМ (n=2 повторень). Мікротитрувальні планшети інкубували при зовнішній температурі (з обережним перемішуванням) протягом 60 хвилин та реакцію зупиняли додаванням 20% трихлороцтової кислоти (ТХК) (50мкл). Осад білку переносили на фільтр-планшети (PerkinElmer 6005174), застосовуючи збирач Packard Filtermate (промивка 2% ТХК), котрі тоді сушили протягом ночі та додавали до кожної комірки 25мкл MICROSCINTO (Packard 06013611). Планшети рахували на лічильнику сцинтиляції Тор Count. Криві доза-відгук створювали, застосовуючи власний пакет автоматизованого аналізу даних та пакет підгонки кривих Origin.

Дослідження in vitro на основі клітин

(i) Мононуклеарні клітини периферійної крові

Здатність тест-сполук інгібувати вироблення TNFα було оцінено, застосовуючи мононуклеарні клітини периферійної крові людини, котрі синтезували та секретували TNFα при стимуляції ліпополісахаридом (LPS).

Мононуклеарні клітини периферійної крові (PBMC) були відділені від гепаринізованої (10одиниць/мл гепарину) крові людини центрифугуванням за густиною (Lymphoprep™; Axis Shield 1114545). Мононуклеарні клітини знов суспендували у "культиваційному середовищі" [середовище RPMI 1640 (Sigma R0883), що містить 50одиниць/мл пеніциліну, 50мкг/мл стрептоміцину (Sigma P4458) та 2мМ глютаміну (Sigma G7513)], доповненому 1% інактивованою теплою сироваткою людини АВ (Sigma H-1513)]. Сполуки розчиняли у ДМСО (Sigma D2650) при концентрації 20мМ, розбавляли 1:100 у "культиваційному середовищі" та серійні розбавлення проводили у "культиваційному середовищі", що містить 1% ДМСО. PBMC (2,2×10⁵ клітини у 160мкл культивального середовища) інкубували з 20мкл різних концентрацій тест-сполуки (подвоєні культури) або 20мкл культивального середовища, що містить 1% ДМСО (контрольні комірки) протягом 30 хвилин при 37°C у зволоженому (5% CO₂/95% повітря) інкубаторі (Corning 3595; 96-коміркові плоскодонні планшети для культиватії тканин). 20мкл ліпополісахариду [LPS E.Coli 0111:B4 (Sigma L-2630), кінцева концентрація 0,1мкг/мл] у "культиваційному середовищі" додавали до прийнятних комірок. 20мкл культивального середовища додавали до контрольні комі-

рки "тільки середовищ". 6 контролів "тільки LPS" та 6 контролів "тільки середовище" були введені на кожні 96-комірков планшети.

Тест-сполуку тестували на інгібіторну активність стосовно TNF α у межах кінцевих концентрацій 20мМ-0,0001мМ. Кожний тест залучав відомий інгібітор TNF α , тобто інгібітор p38 MAPK, SB203580 (Lee, J.C., et al. (1994) Nature 372 p739-746).

$$\% \text{ інгібування} = \frac{(\text{LPS подинці} - \text{середовищ подинці}) - (\text{тест концентрації} - \text{середовищ подинці})}{(\text{LPS подинці} - \text{середовищ подинці})} \times 100$$

Здатність тест-сполуки інгібувати вироблення TNF α було також оцінено у дослідженні суцільної крові людини. Суцільна кров людини секретує TNF α при стимуляції LPS.

Гепаринізовану (10 одиниць/мл) кров людини отримували від волонтерів. 160мкл суцільної крові додавали у 96-коміркові круглодонні планшети (Corning 3799). Сполуку розчиняли у ДМСО при концентрації 10мМ, розбавляли 1:100 у "культивацийному середовищі" [RPMI 1640 середовищ (Sigma), що містить 50одиниць/мл пеніциліну, 50мкг/мл стрептоміцину та 2мМ глютаміну] та згодом серійні розбавлення були зроблені у культивацийному середовищі, що містить 1% ДМСО. 20мкл кожної тест-концентрації додавали до прийнятних комірок (потроєні культури)(кінцеві концентрації 10мМ-0,0001мМ). 20мкл культивацийного середовища RPMI, що містить 1% ДМСО додавали до контрольних комірок.

Планшети інкубували протягом 30 хвилин при 37°C (зволожений інкубатор), до додавання 20мкл LPS (кінцева концентрація 10мкг/мл). Культивацийне середовище додавали до контрольних комірок. 6 контролів "тільки LPS" та 6 контролів "тільки середовище" були введені на кожні 96-комірков планшети. Відомий інгібітор синтезу/секреції TNF α було уведено у кожний тест. Планшети інкубували протягом 6 годин при 37°C (зволожений інкубатор). Планшети центрифугували (2000 об/хв протягом 10 хвилин) та 80мкл плазми видаляли та зберігали при -80°C (планшети Corning 3799). Рівні TNF α вимірювали ELISA, застосовуючи спарені антитіла від системи R&D (каталог №№ MAB610 та BAF210).

Оцінка in vivo

Здатність тест-сполуки інгібувати синтез TNF α in vivo було оцінено у моделі введення щури ліпополісахариду (LPS). Коротше, сполуку дозували перорально (30-0,1мг/кг у 20% ДМСО (Sigma D-2650) / 60% ПЕГ 400 (Fisher Scientific P/3676/08)/20% стерильна де-іонізована вода; 5 тварини на групу) самицям Wistar Alderley Park (AP) щури (100-150г) при прийняти timepoints prior до введення LPS. Контрольних тварин (10 на групу) дозували тільки наповнювачем. LPS (LPS E.Coli 0111:B4; Sigma L-2630) застосовували внутрішньовенно (30мкг у 0,2мл стерильного фізіологічного розчину (Phoenix Pharma Ltd). Кров отримували через 60 хвилин від анестезованих тварини та сироватку виділяли після 2 годин інкубації при зовнішній температурі (сепаратор сироватки Sarstedt 1мл мікротуби, ref 41,1500,005) та центрифугування. Зразки сироватки зберігали при

Планшети інкубували протягом 24 годин при 37°C (зволожений інкубатор) після чого 100мкл надосадкової рідини видаляли з кожної комірки та зберігали при -80°C (96-коміркові круглодонні планшети; Corning 3799). Рівні TNF α визначали у кожному зразку, застосовуючи ELISA TNF α людини (застосовуючи спарені антитіла системи R&D, MAB610 та BAF210).

-20°C до визначення вмісту TNF α ELISA (системи R&D; MAB510, первинне антитіло проти TNF α щура, та BAF510, біотинізоване вторинне антитіло проти TNF α щура.). % інгібування TNF α розраховували так

$$100 - [\text{сполука для обробки/LPS контроль} \times 100]$$

Тест на антиартиритний агент

Сполуку тестували на активність у моделі артриту щура, індукованого клітинними стінками стрептококу (SCW) [для подальшого інформування дивись Carlson, R.P. та Jacobsen, P.B. (1999) Comparison of adjuvant and streptococcal cell-wall-induced arthritis in the rat. In Vivo Models of Inflammation, eds Morgan, D.W. and Marshall, L.A., Birkhauser Verlag, Basel, Switzerland].

Коротше, самиць щурів Lewis (160-180г) сенсibilізували внутрішньосуглобовою ін'єкцією 5мкг клітинних стінок стрептококу (Lee Labs, PG-PS 100P) у 20мкл стерильного фізіологічного розчину у ліву щиколотку. Реактивність було оцінено через 3 доби та тварин рандомізували. Артрит було індуковано через 21 добу після сенсibilізації (позначено доба 0) внутрішньовенною ін'єкцією 100мкг SCW (у 500мкл стерильного фізіологічного розчину). Сполуку дозували перорально (50-1мг/кг раз на добу) (4мл/кг) перед (доба -1) або після початку хвороби (доба +1) (10 тварин на тест-групу; наповнювач 0,5% (маса/об'єм) HPMS та 0,1%(маса/об'єм) полісорбат 80). Контрольні тварини (n=10) отримували тільки наповнювач. "Неіндуковані" контрольні тварини, котрих дозували наповнювачем, були охоплені також (5 тварин на групу). Тварин зважували на добовому базисі від доби -1 та діаметри щиколоток вимірювали верньєром на добовому базисі від доби -1. При припинення на добу 6, ліві задні лапи видаляли та фіксували у 10% формаліні для гістологічної оцінки.

Хоча фармакологічні властивості сполук формули I залежать від структурних змін, як очікують, загалом сполук формули дає зверх 50% інгібування р38 α та/або р38 β при концентраціях менше 1мкМ. Жодної фізіологічно неприйнятної токсичності не спостерігали при ефективній дозі для тестованих сполук заявленого винаходу.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, котра містить сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль, в асоціації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано фармацевтичну композицію для застосування у лікуванні хвороби, опосередкованої ци-

токінами, котра містить сполуку формули I, або її фармацевтично прийнятну сіль в асоціації з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм.

Композиції винаходу можуть бути у формі, придатній для перорального застосування (наприклад, як таблетки, коржі, тверді або м'які капсули, водні або масляні суспензії, емульсії, дисперсивні порошки або гранули, сиропи або еліксири), для місцевого застосування (наприклад, як креми, мазі, гелі, або водні або масляні розчини чи суспензії), для застосування інгаляцією (наприклад, як мілко подрібнений порошок або рідкий аерозоль), для застосування вдиханням (наприклад, як мілко подрібнений порошок) або для парентерального застосування (наприклад, як стерильний водний або масляний розчин для внутрішньовенного, підшкірного, міжм'язового або внутрішньом'язового дозування, або як супозиторій для ректального дозування).

Композиції винаходу можна отримувати звичайними процедурами, застосовуючи звичайні фармацевтичні наповнювачі, добре відомі у рівні техніки. Таким чином, композиції для перорального застосування можуть містити, наприклад, один або більше барвників, підсолоджувачів, смакових агентів та/або консервантів.

Кількість активної складової, що поєднана з одним або більше наповнювачами для одиної форми дозування обов'язково залежатиме від особи, яку лікують, та особливо шлях застосування. Наприклад, композиції для перорального застосування для людей загалом містять, наприклад, від 0,5мг до 0,5г активного агента, сполученого з прийнятною та зручною кількістю наповнювачів, що може варіювати приблизно від 5 до 98мас.% загальної композиції.

Розмір дози сполуки формули I винаходу для терапевтичної або профілактичної мети природно залежатиме від природи та суворості станів, віку та статі тварини або пацієнта та шляху застосування, згідно з добре відомими принципами медицини.

При застосуванні сполуки формули I для терапевтичної або профілактичної мети її можна загалом застосовувати так, щоб добова доза була у межах, наприклад, 0,5мг-75мг на кг маси тіла, якщо потрібно, у розділених дозах. Загалом нижчі дози застосовуватимуть, коли застосовують парентеральний шлях. Таким чином, наприклад, для внутрішньовенного застосування дозу у межах, наприклад, 0,5мг-30мг на кг маси тіла. Подібним чином, для застосування інгаляцією можна застосовувати дозу у межах, наприклад, 0,5мг-25мг на кг маси тіла. Пероральне застосування є однак кращим, особливо у формі таблеток. Звичайно, форми одиниць дозування містять приблизно 1мг-500мг сполуки цього винаходу.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, для застосування у способі терапевтичного лікування людини або тварини.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її

фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту.

Згідно з наступним аспектом винаходу запропоновано застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні медичних станів, опосередкованих цитокінами.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу лікування хвороб або медичних станів, опосередкованих цитокінами, котрий полягає у застосуванні до теплокровної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу лікування хвороби або медичного стану, опосередкованих цитокінами, котрий полягає у застосуванні до теплокровної тварини при потребі такого інгібування цитокіну кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу лікування хвороби або медичного стану, опосередкованих виробленням або дією цитокінів, котрий полягає у застосуванні до теплокровної тварини при потребі такого інгібування цитокіну кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу інгібування вироблення або дії цитокіну у теплокровній тварині при потребі такого інгібування кінази р38 кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні хвороб або медичних станів, опосередкованих TNF, IL-1, IL-6 або IL-8.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу лікування хвороб або медичних станів, опосередкованих TNF, IL-1, IL-6 або IL-8, котрий полягає у застосуванні до теплокровної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні хвороб або медичних станів, опосередкованих TNF.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу лікування хвороб або медичних станів, опосередкованих TNF, котрий полягає у застосуванні до теплокровної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування в інгібуванні TNF, IL-1, IL-6 або IL-8.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу інгібування TNF, IL-1, IL-6 або IL-8, котрий полягає у застосуванні до теплокровної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування в інгібуванні TNF.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу інгібування TNF, котрий полягає у застосуванні до теплокровної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується сполук формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні хвороб або медичних станів, опосередкованих кіназою p38.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу лікування хвороб або медичних станів, опосередкованих кіназою p38, котрий полягає у застосуванні до теплокровної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у виробленні інгібіторної стосовно кінази p38 дії.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу забезпечення інгібіторної стосовно кінази p38 дії, котрий полягає у застосуванні до теплокровної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується застосування сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві медикаменту для застосування у лікуванні хвороб: ревматоїдний артрит, астма, хронічна обструктивна хвороба легень, запальна хвороба кишківнику, розсіяний склероз, СНІД, септичний шок, застійна серцева недостатність, ішемічна серцева хвороба або псоріаз.

Згідно з наступним аспектом заявлений винахід стосується способу лікування хвороб: ревматоїдний артрит, астма, хронічна обструктивна хвороба легень, запальна хвороба кишківнику, розсіяний склероз, СНІД, септичний шок, застійна серцева недостатність, ішемічна серцева хвороба або псоріаз, котрий полягає у застосуванні до теплокровної тварини ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполуку формули I можна застосовувати у комбінації з іншими ліками та терапіями, застосовуваними у лікуванні станів хвороб, котрі є корисними при інгібуванні цитокінів, зокрема TNF та IL-1. Наприклад, сполуку формули I можна було б застосовувати у комбінації ліками та терапіями, застосовуваними у лікуванні хвороб: ревматоїдний артрит, астма, хронічна обструктивна хвороба легень, запальна хвороба кишківнику, розсіяний склероз, СНІД, септичний шок, застійна серцева недостатність, ішемічна серцева хвороба, псоріаз та інші стани хвороб, згадані раніше у цьому описі.

Наприклад, внаслідок їх здатності інгібувати цитокіни, сполука формули I має значення у лікуванні деяких запальних та незапальних хвороб,

котрі зараз лікують інгібіторними стосовно циклооксигенази нестероїдними антизапальними ліками (NSAID), як-то ін-дометацин, кеторолак, ацетилсалицилова кислота, ібупрофен, суліндак, толметин та піроксикам. Співзастосування сполуки формули I заявленого винаходу з NSAID може призводити до зменшення кількості останнього агента, потрібної для отримання терапевтичної дії. Таким чином ймовірність шкідливої побічної дії від NSAID, як-то шлунково-кишкова дія, є зменшеною. Таким чином, згідно з наступною ознакою винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, котра містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, разом або у суміші з інгібіторними стосовно циклооксигенази нестероїдними антизапальними агентами та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

Сполуку формули I можна також застосовувати з антизапальними агентами, як-то інгібітор ферменту 5-ліпоксигенази.

Сполуку формули I можна також застосовувати у лікуванні станів, як-то ревматоїдний артрит, у комбінації з антиартритними агентами, як-то золото, метотрексат, стероїди та пеніциліамін, та у станах, як-то остеоартрит, у комбінації зі стероїдами.

Сполуку формули I можна також застосовувати при дегративних хворобах, як-то остеоартрит, з хондрозахисними, антидеградативними та/або репаративними агентами, як-то діацерхеїн, композиції гіалуронової кислоти, як-то гіалан, румалон, артепарон та солі глюкозаміну, як-то антрил.

Сполуку формули I можна застосовувати у лікуванні астми у комбінації з антиастматичними агентами, як-то стероїди, бронходилататори та антагоністи лейкотриєну.

Зокрема, для лікування запальних хвороб, як-то ревматоїдний артрит, псоріаз, запальна хвороба кишківнику, хронічна обструктивна хвороба легень, астма та алергічний риніт, сполука заявленого винаходу може бути поєднана з такими агентами, як інгібітори TNF- α , як-то антиTNF моноклональні антитіла (як-то ремікад, CDP-870 та D.sub2.E.sub7.) та молекули імуноглобуліну рецептору TNF (як-то Enbrel.reg.), неселективні інгібітори COX-1/COX-2 (як-то піроксикам, диклофенак, пропіонові кислоти, як-то напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислот, індометацин, суліндак, аразон, піразолопеп, як-то фенілбутазон, саліцилати, як-то аспірин), інгібітори COX-2 (як-то мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб та еторикоксиб) низько-дозовий метотрексат, лефуномід; циклезонід; гідроксихлорхін, d-пеніциламін, ауранофін або парентеральне чи пероральне золото.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з інгібітором біосинтезу лейкотриєну, інгібітором 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністом активуючого 5-ліпоксигеназу білку (FLAP), як-то зилейтон; ABT-761; фенлейтон; тепоксалін; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-заміщені)-тіофен-2-алкілсульфонамідами; 2,6-ді-трет-бутилфенол-гідразонами; метокситетрагід-

ропіранами, як-то Zeneca ZD-2138; сполука SB-210661; піридиніл-заміщеними сполуками 2-ціаноафталіну, як-то L-739,010; сполуками 2-ціанохіноліну, як-то L-746,530; сполуками індолу та хіноліну, як-то MK-591, MK-886 та BAY×1005.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з антагоністом рецептору для лейкотриєнів LTB.sub4., LTC.sub4., LTD.sub4. та LTE.sub4., вибраного з групи: фенотіазин-3-они, як-то L-651,392; амідно-сполуки, як-то CGS-25019c; бензоксаламіни, як-то онтазоласт; бензолкарбоксимідаміди, як-то BIII 284/260; та сполуки, як-то зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (MK-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A), та BAY×7195.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з інгібітором ФДЕ4, охоплюючи інгібітори ізоформи ФДЕ4D.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з антагоністами антигістамінного рецептору H.sub1., як-то цетризин, лоратадин, деслоратадин, фексофенадин, астемізол, азеластин, та хлорфенірамін.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з гастрозахисним антагоністом рецептору H.sub2..

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з адреномиметиком симпатоміметиком вазоконстриктора α .sub1.- та α .sub2.-, як-то пропілгекседрин, фенілефрин, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, нафазолін гідрохлорид, оксиметазолін гідрохлорид, тетрагідрозолін гідрохлорид, ксилометазолін гідрохлорид, та етилнорепінеф-рин гідрохлорид.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з антихолінергічними агентами, як-то іпратропіум бромід; тіотропіум бромід; окситропіум бромід; пірензепін; та телензепін.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з адреномиметиками β .sub1.- β .sub4.-, як-то метапротеренол, ізопротеренол, ізопреналін, албутерол, салбутамол, формотерол, салметерол, тербуталін, орсипреналін, бітолтерол мезилат та пірбутерол; або метилксантанинами, охоплюючи теофілін та амінофілін; натрій кромоглі-кат; або антагоністом мускаринових рецепторів (M1, M2, та M3).

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з міметиком інсуліно-подібного фактору росту типу I (IGF-1).

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з інгальованим глюкокортикоїдом зі зменшеною системною побічною дією, як-то преднізон, преднізолон, флунізолід, триамцінолон ацетонід, беклометазон дипропіонат, будезонід, флутиказон пропіонат та мометазон фуруат.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з інгібітором матриксних металопротеаз (MMP), тобто, стромелізинами, колагеназами та желатиназами, а також агреканазою; особливо колагеназою-1 (MMP-1), колагеназою-2 (MMP-8), колагеназою-3 (MMP-13), стромелізином-1 (MMP-3), стромелізином-2 (MMP-10), та стромелізином-3 (MMP-11) та MMP-12.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з іншими модуляторами функції рецептору хемокіну, як-то CCR₁, CCR₂, CCR_{2A}, CCR_{2B}, CCR₃, CCR₄, CCR₅, CCR₆, CCR₇, CCR₈, CCR₉, CCR₁₀ та CCR₁₁ (для родини C-C); CXCR₁, CXCR₃, CXCR₄ та CXCR₅ (для родини C-X-C) та CX₃CR₁ для родини C-X₃-C.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з антивірусними агентами, як-то вірацепт, AZT, ацикловір та фамцикловір, та антисептичними сполуками, як-то валант.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з серцево-судинними агентами, як-то блокатори каналів кальцію, агентами зниження ліпідів, як-то статини, фібрати, бета-блокатори, інгібітори Асе, антагоністи рецептору ангіотензину-2 та інгібітори агрегації тромбоцитів.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з ЦНС-агентами, як-то антидепресантами (як-то сертралін), ліками проти парінсонізму (як-то депреніл, L-допа, реквір, мірапекс, МАОВ інгібіторами, як-то селегін та разагілін, інгібіторами somP, як-то тасмар, інгібіторами A-2, інгібіторами ресорбції допаміну, антагоністами NMDA, агоністами нікотину, агоністами допаміну та інгібіторами нейронної нітроген-оксид-синтази), та ліками проти хвороби Альцгеймера, як-то донепезил, такрин, інгібіторами COX-2, пропен-тофіліном або метрифонатом.

Заявлений винахід також стосується комбінації сполуки формули I з (i) інгібіторами триптази; (ii) антагоністами фактору активації тромбоцитів (PAF); (iii) інгібіторами ферменту перетворення інтерлейкіну (ICE); (iv) інгібіторами IMPDH; (v) інгібіторами адгезійних молекул, охоплюючи антагоністи VLA-4; (vi) катепсинами; (vii) інгібіторами MAP-кінази; (viii) інгібіторами глюкоза-6фосфатдегідрогенази; (ix) антагоністами кінін-B.sub1.- та B.sub2.-рецепторів; (x) антиподагричними агентами, наприклад, колхіцин; (xi) інгібіторами ксантин-оксидази, наприклад, алопуринол; (xii) урикозуричними агентами, наприклад, пробенецид, сульфнепіразон та бензбромарон; (xiii) стимуляторами секреції гормону росту; (xiv) трансформувальним фактором росту (TGF β); (xv) похідним з тромбоцитів фактором росту (PDGF); (xvi) фактором росту фібробластів, наприклад, основним фактором росту фібробластів (bFGF); (xvii) фактором стимуляції утворення колоній гранулоцитів-моноцитів-макрофагів (GM-CSF); (xviii) капсаїциновим кремом; (xix) антагоністами рецепторів тахікініну NK.sub1. та NK.sub3., вибраними з групи: NKP-608C; SB-233412 (тапнетант); та D-4418; (xx) інгібіторами еластази, вибраними з групи: UT-77 та ZD-0892; (xxi) інгібіторами перетворення ферменту TNF α (TACE); (xxii) інгібіторами індукованої нітроген-оксидом синтази (iNOS) або (xxiii) хемоатрактантною рецептор-гомологічною молекулою, експресованою на клітинах TH2, (антагоністами CRTH2).

Сполуку формули I можна також застосовувати у комбінації з остеопорозними агентами, як-то ролоксифен, дролоксифен, лазофоксифен або фосомакс, та імуносупресантами, як-то FK-506,

рапаміцин, циклоспорин, азатіоприн та метотрексат.

Сполуку формули I можна також застосовувати у комбінації з існуючими терапевтичними агентами для лікування остеоартриту. Придатні агенти для застосування у комбінації охоплюють стандартні нестероїдні антизапальні агенти (далі NSAID's), як-то піроксикам, диклофенак, пропіонової кислоти, як-то напроксен, флубіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати, як-то мефенамінова кислота, індометацин, суліндак, аразон, піразолони, як-то фенілбутазон, саліцилати, як-то аспірин, інгібітори COX-2, як-то целекоксиб, вальдекоксиб, рофекоксиб та еторикоксиб, анальгетики та внутрішньосуглобові терапії, як-то кортикостероїди та гіалуронової кислоти, як-то гіалган та син віск, та антагоністи рецептору P2X7.

Сполуку формули I можна також застосовувати у комбінації з існуючими терапевтичними агентами для лікування раку. Придатні агенти для застосування у комбінації охоплюють:

(i) антипроліферативні/антинеопластичні ліки та їх комбінації, як застосовані у медичній онкології, як-то алкілювальні агенти (наприклад, цис-платин, карбоплатин, циклофосфамід, азотистий іприт, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфен та нітрозосечовини); антиметаболіти (наприклад, антифолати, як-то флуорпіримідини типу 5-флуорурацил та тегафур, ралтитрексед, метотрексат, цитозин арабінозид, гідроксисечовина, геміцитабін та паклітаксел (Таксол®); антипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни типу адриаміцин, блеомицин, доксорубіцин, дауномицин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактиномицин та мітраміцин); антимітотичні агенти (наприклад, алкалоїди вінка типу вінкристин, вінбластин, віндезин та вінорелбін, та таксоїди типу таксол та таксотер); та інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини типу етопозид та теніпозид, амсакрин, топотекан та камптотецин);

(ii) цитостатичні агенти, як-то антиестрогени (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен та йодоксифен), регулятори зі зниженням рецептору естрогену (наприклад, фулвестрант), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід та ципротерон ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гoserelin, лейпрорелін та бусерелін), прогестогени (наприклад, мегестрол ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол та екземестан) та інгібітори 5 α -редуктази, як-то фінастерид;

(iii) Агенти, котрі інгібують інвазію ракових клітин (наприклад, інгібітори металопротейнази типу маримастат та інгібітори функції рецептору активатору плазміногену урокінази);

(iv) інгібітори функції фактору росту, наприклад, такі інгібітори охоплюють антитіла фактору росту, антитіла рецептору фактору росту (наприклад, антитіло анти-erbB2 трастузумаб [Herceptin™] та антитіло анти-erbB1 цетуксимаб [C25]), інгібітори фарнезил-трансферази, інгібітори тирозин-кінази та інгібітори серин/треонін-кінази, наприклад, інгібітори родини епідермальних факторів росту (наприклад, інгібітори родини

тирозин-кіназ EGFR, як-то N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (гефітініб, ZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксіетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) та 6-акриламід-N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), наприклад, інгібітори родини похідних з тромбоцитів факторів росту та наприклад, інгібітори родини факторів росту гепатоцитів;

(v) антиангіогенні агенти, як-то агенти, котрі інгібують дію судинного ендотеліального фактору росту, (наприклад, антитіла антисудинного ендотеліального фактору росту бевацизумаб [Avastin™], сполуки, як-то розкриті у міжнародних патентних заявках WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 та WO 98/13354) та сполуки, що діють за іншими механізмами (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину $\alpha v \beta 3$ та ангіостатин);

(vi) судино-пошкоджувальні агенти, як-то Combretастатин A4 та сполуки розкриті у міжнародних патентних заявках WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO01/92224, WO02/04434 та WO02/08213;

(vii) антисенсові терапії, наприклад, спрямовані на вищезазначені цілі, як-то ISIS 2503, антирас антисенс;

(viii) підходи генної терапії, охоплюючи наприклад, підходи для заміщення аберантних генів, як-то аберантний p53 або аберантний BRCA1 або BRCA2, GDEPT (ген-спрямована терапія ферментими проліками) підходи, як-то застосовуючи фермент цитозин деаміназу, тимідин кіназу або бактеріальну нітроредуктазу та підходи для збільшення толерантності пацієнта стосовно хемотерапії або радіотерапії, як-то генна терапія множинної резистентності до ліків; та

(ix) підходи імунотерапії, охоплюючи наприклад, підходи ex-vivo та in-vivo для збільшення імуногенності клітин пухлин пацієнта, як-то трансфекцію цитокінами, як-то інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або фактор стимуляції утворення колоній гранулоцитів-моноцитів-макрофагів, підходи для зменшення Т-клітинної анергії, підходи, застосовуючи трансфектовані імунні клітини, як-то цитокін-трансфектовані дендритичні клітини, підходи, застосовуючи цитокін-трансфектовані лінії клітин пухлин та підходи, застосовуючи антиідіотипові антитіла.

При сформуванні фіксованих доз комбінація продуктів забезпечує межі дозування сполуки формули I, описані тут, та інші фармацевтично активні агенти у дозволених межах дозування. Послідовне застосування розглядають, коли комбінація композицій є неприйнятною.

Хоча сполука формули I має головним чином значення як терапевтичний агент для застосування до теплокровних тваринах (охоплюючи людину), вона головним чином є також корисною завжди, коли потрібно інгібувати дію цитокінів. Таким чином, вона є корисною як фармакологічний стандарт для застосування у розробці нових біологічних тестів та у дослідженні стосовно нових фармакологічних агентів.

Винахід ілюстровано наступними необмежувальними прикладами, де якщо не вказано інше:

(i) операції проводили при зовнішній температурі, тобто у межах 17-25°C та в атмосфері інертного газу, як-то аргон, якщо не вказано інше;

(ii) випарювання проводили роторним випарюванням під вакуумом та процедури обробки проводили після видалення залишкових твердих матеріалів фільтруванням;

(iii) колонкову хроматографію (флеш-способом) та рідинну хроматографію помірного тиску (РХПТ) проводили на силіцій оксиді Merck Kieselgel (Art. 9385) або Merck Lichroprep RP-18 (Art. 9303) обернено-фазовий силіцій оксид отримано від E. Merck, Darmstadt, Germany, а рідинну хроматографію високого тиску (РХВТ) проводили на обернено-фазовому силіцій оксиді C₁₈, наприклад, на препаративній обернено-фазовій колонці DynaMaxC-18 60A;

(iv) виходи надані тільки для ілюстрації та не обов'язково є максимально досяжними;

(v) структуру сполуки формули I винаходу підтверджували ядерним магнітним резонансом (ЯМР) та мас-спектрально; бомбардуванням швидкими атомами (БША) масспектральні дані отримували, застосовуючи спектрометр Platform, де прийнятно, збирали дані для позитивних іонів або дані для негативних іонів; величини хімічного зсуву ЯМР вимірювали на дельта-шкалі [спектри протонного магнітного резонансу визначали, застосовуючи спектрометр Varian Gemini 2000, 300МГц або спектрометр Bruker AM250, 250МГц]; застосовано наступні скорочення: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; т, мультиплет; br, широкий;

(vi) точки плавлення не коректували та визначали, застосовуючи Mettler SP62 автоматичний прилад для точки плавлення або прилад з масляною банею; та

(vii) застосовано наступні скорочення:
BINAP (±)-2,2'-Біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафталін

DMA N,N-диметилацетамід

DMF N,N-диметилформамід

DMCO диметилсульфоксид

EDAC 1-(3-диметиламінопропіл)-3-

етилкарбодіімід

HATU O-(7-Азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-

тетраметилуранію гексафлуорфосфат

НОВТ 1-гідроксибензотриазол гідрат

ТГФ тетрагідрофуран

Приклад 1

N-циклопропіл-3-[7-[2-(диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід

N-циклопропіл-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід (0,16г), 2-диметиламіноетилхлорид гідрохлорид (87мг), калій карбонат (0,65г), та натрій йодид (7мг) перемішували в ацетоні (8мл) при 60°C протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували, тверді матеріали промивали ацетоном та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали 2Н розчином NaOH, розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колоновою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи сумішшю 10% метанол/етилацетат

+1% водний розчин аміаку дала N-циклопропіл-3-[7-[2-(диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід (0,137г) як білий твердий продукт; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,68 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 406.

N-циклопропіл-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

При перемішуванні до розчину 4-метил-3-нітробензоїл хлориду (20г) у метиленхлориді (200мл) при 0°C додавали суміш циклопропіламіну (7,62мл) та триетиламіну (28мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом ще 16 годин. Реакційну суміш випарювали під вакуумом та додавали насичений розчин NaHCO₃. Осаджений твердий продукт збирали фільтруванням та промивали ізогексаном та сушили (магній сульфат), отримуючи N-циклопропіл-4-метил-3-нітробензамід як безбарвний твердий продукт (22,9г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,60 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 7,60 (d, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,67 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 221.

Суспензію N-циклопропіл-4-метил-3-нітробензаміду (22,9г) та 10% паладію на вугіллі (2г) в етанолі (500мл) перемішували в атмосфері водню протягом 16 годин. Реакційну суміш фільтрували через діатомову землю (Celite®) та фільтрат випарювали до сухого стану, отримуючи 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензаміду як безбарвний твердий продукт (17,1г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,53 (m, 2H), 0,65 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 6,92 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 8,09 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 191.

До суспензії 2-(карбоксиметил)-5-метоксibenзойної кислоти (5,22г) (синтезовано, застосовуючи процедуру Tetrahedron 1975, 31, 2607-19) в ацетоні (50мл) додавали ацетилхлорид (7,06мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випарювали та переганяли з толуолом (×3). Утворений твердий продукт розтирали у порошок з діетил-етером, отримуючи 7-метокси-1H-ізохромен-1,3(4H)-діон як коричневий твердий продукт (4,36г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 3,84 (s, 3H), 4,20 (s, 2H), 7,36 (m, 2H), 7,50 (s, 1H).

Суспензію 7-метокси-1H-ізохромен-1,3(4H)-діону (1,09г) та 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (1,19г) у суміші толуолу (9мл) та оцтової кислоти (3мл) гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 90 хвилин. Це повторювали на трьох наступних партіях та окрім партії поєднували, розбавляли етилацетатом та екстрагували 2Н HCl, водою, розсоллом, сушили (магній сульфат) та залишали кристалізуватися на 18 годин. Твердий продукт збирали фільтруванням, промивали діетил-етером та сушили на повітрі, отримуючи N-циклопропіл-3-(7-метокси-1,3-діоксо-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід як жовтий твердий продукт (6,27г);

ЯМР-спектр: (DMSO-d₆) 0,57 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 4,23 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,40 (d, 1H); Мас-спектр: M+Na⁺ 387.

До розчину N-циклопропіл-3-(7-метокси-1,3-діоксо-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензаміду (1г) у метанолі (20мл) та метилхлориді (45мл) в атмосфері аргону додавали порціями NaBH₄ (114мг) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Концентровану гідрохлоридну кислоту (0,2мл) додавали та реакційну суміш перемішували протягом ще 4 годин. Реакційну суміш концентрували та утворений твердий продукт розтирали у порошок з етилацетатом та сушили на повітрі, отримуючи

N-циклопропіл-3-(7-метокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід як білий твердий продукт (849мг); ЯМР-спектр: (DMSO-d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,44 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 349.

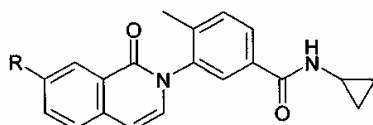
При перемішуванні суспензію N-циклопропіл-3-(7-метокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-

метилбензаміду (845мг) та літій йодид (585мг) у 2,4,6-колідині (10мл) гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 200°C протягом 90 хвилин. Суміш розчиняли, застосовуючи 2Н NaOH та знов підкислювали, застосовуючи 2Н HCl. Водну фазу екстрагували етилацетатом (x4) та поєднані органічні шари концентрували. Залишок розтирали у порошок з 2Н HCl та твердий продукт збирали фільтруванням, промивали діетил-етером та сушили на повітрі, отримуючи N-циклопропіл-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід як коричневий твердий продукт (562мг); ЯМР-спектр: (DMSO-d₆) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 10,00 (s, 1H); Мас-спектр: M+Na⁺ 357.

Приклад 2

Способом, аналогічним описаному у прикладі 1, N-циклопропіл-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід алкілували прийнятним алкілувальним реагентом, отримуючи сполуки, описані у таблиці 1.

Таблиця 1



R	Спосіб	Зауваження
2-Піперидин-1-ілетокси	Пр. 1	a
2-Морфолін-4-ілетокси	Пр. 1	b
2-Піролідин-1-ілетокси	Пр. 1	c
3-Диметиламінопропокси	Пр.1	d
2-(трет-бутилкарбамат)етокси	Пр.1	e

Зауваження

Продукт а дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMSO-d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,39 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,70 (t, 2H), 2,86 (m, 1H), 4,19 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 446.

Продукт b дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMSO-d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,74 (t, 2H), 2,86 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 4,21 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 448

Продукт c дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMSO-d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,69 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 2,82-2,89 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 432.

Продукт d дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMSO-d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,14 (s, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,85 (m, 1H),

4,11 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,44 (d, 1H); Мас-спектр: M+Na⁺ 420.

Продукт e дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMSO-d₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,38 (s, 9H), 2,10 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,87 (m, 1H), 8,46 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 378.

Приклад 3

N-циклопропіл-4-метил-3-[7-[2-(1,4-оксазепан-4-іл)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід 3-[7-(2-Хлоретокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід (0,15г), калій йодид (0,13г), 1,4-оксазепан гідрохлорид (0,34г), та N,N'-діізопропілетиламін (0,8мл) перемішували у ДМА (3мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (x5), розсоллом (x2), сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонко-

вою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи, застосовуючи градієнт від етилацетату до 15% суміші метанол/етилацетат дала N-циклопропіл-4-метил-3-[7-[2-(1,4-оксазепан-4-іл)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід (0,114г) як білий твердий продукт; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,76 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 2,92 (t, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 462.

3-[7-(2-хлоретокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

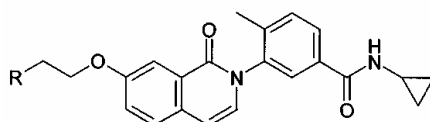
N-Циклопропіл-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід (0,56г), 1-бром-2-

хлоретан (0,7мл) та калій карбонат (2,32г) перемішували у ДМФ (20мл) при 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (×5), розсоллом (×2), сушили (магній сульфат) та концентрували, отримуючи 3-[7-(2-хлоретокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід як кремовий твердий продукт (0,57г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 4,00 (t, 2H), 4,40 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,88 (d, 1H), 8,44 (d, 1H); Мас-спектр: M+Na⁺ 419.

Приклад 4

Способом, аналогічним описаному у прикладі 3, 3-[7-(2-хлоретокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід реагував з прийнятим аміном, даючи сполуки, описані у таблиці 2.

Таблиця 2



R	Спосіб	Зауваження
(3R)-3-Флуорпіролідін-1-іл	Пр. 3	a
(2-Метоксіетил)(метил)аміно	Пр. 3	b
Циклобутилметил(метил)аміно	Пр. 3	c
(2S)-2-(Метоксиметил)піролідін-1-іл	Пр. 3	d
Ізопропіл(метил)аміно	Пр. 3	e
Ізопропіл(2-метоксіетил)аміно	Пр. 3	f
(3R)-3-Гідроксипіролідін-1-іл	Пр. 3	g
Метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл)аміно	Пр. 3	h
Метил(тетрагідрофуран-2-ілметил)аміно	Пр. 3	i
Метил(проп-2-ін-1-іл)аміно	Пр. 3	j
4,4-Дифлуорпіперидин-1-іл	Пр. 3	k
3,3-Дифлуорпіролідін-1-іл	Пр. 3	l
4-Флуорпіперидин-1-іл	Пр. 3	m
3-Флуорпіперидин-1-іл	Пр. 3	n
2,6-Диметилморфолін-4-іл] (суміш of транс ізомери)	Пр. 3	o
(2R,6S)-2,6-Диметилморфолін-4-іл	Пр. 3	p
(3S)-3-Флуорпіролідін-1-іл	Пр. 3	q
4-(Метилсульфоніл)піперазин-1-іл	Пр. 3	r
Циклогексил(ізопропіл)аміно	Пр. 3	s
Циклогексил(етил)аміно	Пр. 3	t
Ізобутил(метил)аміно	Пр. 3	u
Етил(метил)аміно	Пр. 3	v
Діетиламіно	Пр. 3	w
трет-бутил(метил)аміно	Пр. 3	x
Циклогексил(метил)аміно	Пр. 3	y
Діізопропіламіно	Пр. 3	z
Ізопропіл(етил)аміно	Пр. 3	aa
(2S)-2-Метилпіперидин-1-іл	Пр. 3	bb
2-(Гідроксиметил)морфолін-4-іл	Пр. 3	cc
(2S)-2-(Гідроксиметил)піперидин-1-іл	Пр. 3	dd
Ізопропіламіно	Пр. 3	ee
Метиламіно	Пр. 3	ff

Зауваження

Продукт а дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 1H), 2,83-2,98 (m, 5H), 4,20 (m, 2H), 5,11-5,29 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 450.

Продукт b дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,21 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 450.

Продукт c дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,44 (m, 3H), 2,72 (t, 2H), 2,86 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 460.

Продукт d дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,17-3,37 (m, 4H), 3,22 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 476.

Продукт e дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 0,98 (d, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,76 (t, 1H), 2,85 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 434.

Продукт f дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,55 (m, 2H), 0,68 (m, 2H), 0,97 (d, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,95 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 4,07 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 478.

Продукт g дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,42 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,77-2,89 (m, 4H), 4,18 (m, 3H), 4,65 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 448.

Продукт h дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,58 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,67 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,96 (t, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,19 (t, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,81 (m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 476.

Продукт i дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,58 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,60 (cm, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,385 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 476.

Продукт j дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,26 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,82 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 430.

Продукт k дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,55 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 2,02 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,84 (m, 1H), 2,90 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,42 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,81 (m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 482.

Продукт l дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,83 (cm, 3H), 2,95 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,49 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (m, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 468.

Продукт m дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,90 (cm, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,85 (m, 3H), 4,22 (m, 2H), 4,69 (m, 1H), 6,45 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 464.

Продукт n дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,61 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,90 (cm, 3H), 4,23 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,47 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,75 (m, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 464.

Продукт o дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,21 (m, 7H), 2,18 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,78 (m, 3H), 3,99 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 6,31 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,80 (m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 476.

Продукт p дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,55 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,14 (m, 6H), 1,88 (m, 2H), 2,17 (β, 3H), 2,82 (m, 5H), 3,70 (m, 2H), 4,20 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,366 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 476.

Продукт q дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,79-1,95 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,10-2,20 (m, 1H), 2,40-2,47 (m, 1H), 2,64-2,78 (m, 1H), 2,83-2,98 (m, 5H), 4,20 (m, 2H), 5,11-5,29 (m, 1H), 6,72 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 450.

Продукт r дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,51 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,65 (t, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,84 (t, 2H), 3,20 (t, 4H), 4,16 (t, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,76 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 525.

Продукт s дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) d 0,51 (m, 2H), 0,76 (m, 2H), 1,10 (m, 10H), 1,53 (m, 2H), 1,71 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,49 (m, 1H),

2,83 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 3,95 (t, 2H), 6,41 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,72 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 502.

Продукт t дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,53 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 1,11 (m, 8H), 1,66 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,83 (m, 3H), 4,04 (t, 2H), 6,43 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,73 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 488.

Продукт u дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 0,84 (d, 6H), 1,71 (m, 1H), 2,13 (m, 5H), 2,27 (s, 3H), 2,76 (m, 3H), 4,11 (t, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,70 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 448.

Продукт v дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,49 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,04 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,50 (q, 2H), 2,77 (m, 3H), 4,13 (t, 2H), 6,41 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 420.

Продукт w дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,02 (t, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,59 (q, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,87 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 434.

Продукт x дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,47 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,04 (s, 9H), 2,29 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,75 (m, 3H), 4,07 (t, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,20 (q, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,71 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 448.

Продукт y дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,48 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 1,11 (m, 5H), 1,56 (m, 1H), 1,76 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,35 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 2,85 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,37 (m, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,53 (m, 1H), 7,70 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 474.

Продукт z дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 0,98 (d, 12H), 2,11 (s, 3H), 2,77 (m, 3H), 2,99 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 6,41 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 462.

Продукт aa дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,49 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 1,00 (m, 9H), 2,11 (s, 3H), 2,54 (q, 2H), 2,79 (m, 3H), 2,97 (m, 1H), 4,04 (t, 2H), 6,39 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,3 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,69 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 448.

Продукт bb дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,08 (d, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,61 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,37 (m, 2H), 2,83 (m, 3H), 3,09 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 6,43 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 460.

Продукт cc дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,49 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 1,74 (q, 1H), 2,09 (q, 4H), 2,26 (q, 1H), 2,78 (m, 5H), 3,58 (m, 4H), 3,84 (m, 1H), 4,16 (t, 2H), 6,41 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 478.

Продукт dd дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 0,48 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 1,35 (m, 10H), 2,10 (s, 3H), 2,40 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 3,10 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 6,38 (m, 1H), 6,61 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 476.

Продукт ee дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,01 (d, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,79 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 420.

Продукт ff дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,82-2,89 (m, 3H), 4,13 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,46 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 392.

Приклад 5

3-(7-бром-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензамід

До розчину 3-(7-бром-1,3-діоксо-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (1,13г) у метанолі (19мл) та метиленхлориді (45мл) в атмосфері аргону додавали порціями $NaBH_4$ (114мг) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Концентровану гідрохлоридну кислоту (0,2мл) додавали та реакційну суміш перемішували протягом ще 1 годин. Реакційну суміш концентрували та залишок знов суспендували у метиленхлориді, промивали 2Н HCl , сушили (магній сульфат) та концентрували, отримуючи 3-(7-бром-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензамід як коричневий твердий продукт (157мг); ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 0,55 (m, 2H), 0,70 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,44 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 421.

3-(7-бром-1,3-діоксо-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

Натрій гідрид (1,2г) додавали порціями при перемішуванні до суспензії 2-бром-5-метоксibenзойної кислоти (3,50г) та купрум(I) броміду (100мг) в етилацетоацетаті (15мл). Після завершення додавання реакційну суміш перемішували в атмосфері аргону при 80°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та виливали у воду (100мл) та екстрагували діетил-етером ($\times 2$). До водного шару додавали $NaOH$ (10г) та розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчин промивали метиленхлоридом та рН доводили до рН1 концентрованою гідрохлоридною кислотою та екстрагували метиленхлоридом. Поєднані органічні шари сушили (магній сульфат) та концентрували до коричневого твердого продукту. Твердий продукт розтирали у порошок з етилацетатом, отримуючи 2-(карбоксиметил)-5-бромбензойну кислоту як коричневий твердий продукт (2,38г);

ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 3,98 (s, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,04 (s, 1H); Мас-спектр: M+Na⁺ 281.

До суспензії 2-(карбоксиметил)-5-бромбензойної кислоти (2,37г) в ацетоні (20мл) додавали ацетилхлорид (2,60мл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчинник випарювали та переганяли з толуолом (×3). Утворений твердий продукт розтирали у порошок з діетил-етером, отримуючи 7-бром-1H-ізохромен-1,3(4H)-діон як коричневий твердий продукт (2,20г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 4,24 (s, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,13 (s, 1H).

Суспензію 7-бром-1H-ізохромен-1,3(4H)-діону (1,09г) та 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (0,91г) у суміші толуолу (8мл) та оцтової кислоти (2,5мл) гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 60 хвилин. Це повторювали та партії поєднували, розбавляли етилацетатом та промивали 1N HCl, насиченим розчином NaHCO₃, водою, розсоллом, сушили (магній сульфат), отримуючи 3-(7-бром-1,3-діоксо-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензамід як коричневий твердий продукт (1,13г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,60 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,89 (m, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,42 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,45 (d, 1H); Мас-спектр: M+Na⁺ 435.

Приклад 6

3-(1-Оксоізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензамід

До розчину 3-(1,3-діоксо-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (385мг) у метанолі (8мл) та метиленхлориді (19мл) в атмосфері аргону додавали порціями NaBH₄ (48мг) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Концентровану гідрохлоридну кислоту (0,1мл) додавали та реакційну суміш перемішували протягом ще 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували та залишок знов суспендували в етилацетаті, промивали 1N NaOH, водою, розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували, отримуючи білий твердий продукт, котрий очищали колонковою хроматографією з градієнтом від ізогексану до 80% суміші етилацетат/ізогексан, отримуючи 3-(1-Оксоізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензамід як білий твердий продукт (190мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,75-7,82 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 319.

3-(1,3-Діоксо-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

Суспензію 1H-ізохромен-1,3(4H)-діону (400мг) та 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (514мг) у толуолі (3мл) гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 60 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали 2N HCl, водою, розсо-

лом, сушили (магній сульфат) та концентрували до піни, котру очищали колонковою хроматографією з градієнтом від ізогексану до 70% суміші етилацетат/ізогексан, отримуючи 3-(1,3-діоксо-3,4-дигідроізохінолін-2(1H)-іл)-N-циклопропіл-4-метилбензамід як твердий продукт (464мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,49-7,55 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,09 (d, 1H), 8,39 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 335.

Приклад 7

3-[7-[2-(Диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-ізоксазол-3-іл-4-метилбензамід

При перемішуванні до розчину 3-[7-[2-(диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензойної кислоти (232мг) у метиленхлориді (5мл) додавали тіонілхлорид (231мкл) та розчин гріли до 40°C протягом 40 хвилин. Реакційну суміш концентрували та переганяли з толуолом (×2). Залишок розчиняли у метиленхлориді (2мл) та додавали 3-аміноізоксазол (94мкл) і реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали 1N NaOH, водою, розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували до коричневого масла, котр очищали колонковою хроматографією з градієнтом від 10% метанолу у метиленхлориді до 10% метанолу у метиленхлориді + 1% водний розчин аміаку, отримуючи оранжеве масло, котре перекристалізовували з етилацетату, отримуючи 3-[7-[2-(диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-ізоксазол-3-іл-4-метилбензамід як твердий продукт (63мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,15 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 4,17 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 11,46 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 433.

3-[7-[2-(Диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензойну кислоту, застосовану як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

3-(7-Гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензойну кислоту (0,47г), 2-диметиламіноетилхлорид гідрохлорид (0,69г), калій карбонат (2,21г), та натрій йодид (24мг) перемішували в ацетоні (25мл) при 60°C протягом 17 годин. 2N NaOH (5мл) додавали, реакційну суміш перемішували протягом 20 хвилин та ацетон видаляли випарюванням. Залишок підкислювали концентрованою гідрохлоридною кислотою та розчин очищали колонковою хроматографією на іонообмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи 3-[7-[2-(диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензойну кислоту як масло (232мг); Мас-спектр: M+H⁺ 367.

3-(7-Гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензойну кислоту, застосовану як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

N-циклопропіл-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензаміду (0,5г) перемішували у

48% гідробромідн кислот (7мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали вод (×3), розсолон, сушили (магній сульфат) та концентрували до коричневого твердого продукту. Твердий продукт розтирали у порошок з діетил-етером, отримуючи 3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензойну кислоту як коричневий твердий продукт (0,32г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,11 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 10,09 (s, 1H), 13,05 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 296.

Приклад 8

3-[7-[2-(Диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід

N-Етил-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензаміду (88мг), 2-диметиламіноетилхлорид гідрохлорид (51мг), калій карбонат (0,38г), та натрій йодид (3мг) перемішували в ацетоні (4мл) при 60°C протягом 17 годин. Реакційну суміш фільтрували, тверді матеріали промивали ацетоном, та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали 2Н розчином NaOH, розсолон, сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колоновою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи сумішшю 10% метанол/етилацетат +1% водний розчин аміаку дав 3-[7-[2-(диметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід як білий твердий продукт;

ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,11 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,68 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 6,72 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,48 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 394.

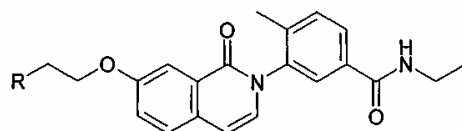
N-Етил-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

При перемішуванні до розчину 3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензойної кислоти (140мг) у метиленхлориді (3мл) додавали тіонілхлорид (40мкл) та ДМФ (40мкл) та розчин гріли до 40°C протягом 35 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та додавали 2М етиламін у ТГФ (2,1мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розчиняли у 1Н NaOH та промивали етилацетатом. Водний шар підкислювали до pH 3 та екстрагували етилацетатом (×3). Органічні шари сушили (магній сульфат) та концентрували, отримуючи N-етил-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід як твердий продукт (88мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,11 (t, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,30 (m, 2H), 6,66 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,47 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 323.

Приклад 9

Способом, аналогічним описаному у прикладі 8, N-Етил-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід алкілували прийнятним алкілувальним реагентом, отримуючи сполуку, описану у таблиці 3.

Таблиця 3



R	Спосіб	Зауваження
Морфолін-4-іл	Пр. 8	а

Зауваження

Продукт а дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,11 (t, 3H), 2,10 (s, 3H), 2,52 (m, 4H), 2,75 (t, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,58 (m, 4H), 4,22 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,50 (s, 1H); Мас; спектр: M+H⁺ 436.

Приклад 10

N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-[3-(4-пропіонілпіперазин-1-іл)пропокси]ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід

Суміш 3-[7-(3-хлорпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду та 3-[7-(3-бромпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (3:1, 0,18г), калій йодиду (0,14г), 1-пропіонілпіперазину (0,38г) перемішували у ДМА (4,5мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 90 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (×5), розсолон

(×2), сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колоновою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи з градієнтом від метиленхлориду до 6% суміші метанол/метиленхлорид дала N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-[3-(4-пропіонілпіперазин-1-іл)пропокси]ізохінолін-2(1H)-іл]бензамін (0,174г) як білу піну; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,14 (t, 3H), 2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,33 (q, 2H), 2,44 (m, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,81 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 517.

Суміш 3-[7-(3-хлорпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду та 3-[7-(3-бромпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (3:1 суміш), застосовану як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

1-бром-3-хлорпропан (12,35мл) додавали до розчину

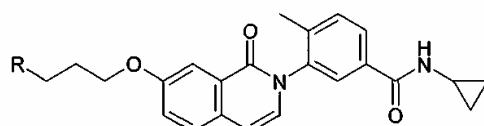
N-циклопропіл-3-(7-гцрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензаміду (4,17г) та калій карбонату (17,25г) у ДМФ (145мл) при кімнатній температурі. Цей розчин перемішували при 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш випарювали та знов розчиняли у розчиняли в етилацетаті та промивали водою. Органічний шар промивали 2Н МСІ, водою, розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували, отримуючи кремовий твердий продукт. Цей продукт перемішували у діетилетері протягом 90 хвилин, збирали фільтруванням та сушили на повітрі, отримуючи суміш 3-[7-(3-хлорпропокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,55 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,80 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,28

(m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 397 та 3-[7-(3-бромпропокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,55 (m, 2H), 0,89 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 4,23 (m, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,56 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,78 (m, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 455 у 3:1 співвідношенні (3,99г).

Приклад 11

Способом, аналогічним описаному у прикладі 10, суміш 3-[7-(3-хлорпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід та 3-[7-(3-бромпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (3:1 суміш) реагувала з прийнятним аміном, даючи сполуки, описані у таблиці 4.

Таблиця 4



R	Спосіб	Зауваження
Ізопропіл(метил)аміно	Пр. 10	a
4,4-Дифлуорпіперидин-1-іл	Пр. 10	b
Піперидин-1-іл	Пр. 10	c
Метил(тетрагідрофуран-2-ілметил)аміно	Пр. 10	d
(2R,6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл	Пр. 10	e
Піролідін-1-іл	Пр. 10	f
Морфолін-4-іл	Пр. 10	g
Метил(проп-2-ін-1-іл)аміно	Пр. 10	h
3,3-Дифлуорпіролідін-1-іл	Пр. 10	i
3-Флуорпіперидин-1-іл)пропоксил	Пр. 10	j
Метил(тетрагідро-2H-піран-4-іл	Пр. 10	k
4-Флуорпіперидин-1-іл	Пр. 10	l
(3S)-3-Флуорпіролідін-1-іл	Пр. 10	m
(3R)-3-Флуорпіролідін-1-іл	Пр. 10	n

Зауваження

Продукт а дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) d 0,56 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,01 (d, 6H), 1,99 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,84 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,46 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (m, 2H), Мас-спектр: M+H⁺ 449.

Продукт b дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,00 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,59 (m, 6H), 2,84 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 497.

Продукт c дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 1,63 (m, 4H), 2,06 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,47 (m, 4H), 2,55 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 4,13 (t, 2H), 6,49 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (m, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 460.

Продукт d дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 1,99 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 2,64 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,14 (t, 2H), 6,48 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (m, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 490.

Продукт e дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,57 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 1,16 (d, 6H), 1,74 (t, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,68 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 490.

Продукт f дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 0,56 (m, 2H), 0,79 (m, 2H), 1,81 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,69 (t, 2H), 2,82 (m, 1H), 4,15 (t, 2H), 6,50 (m, 2H), 6,84 (m, 1H),

7,28 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 446.

Продукт g дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,56 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,47 (t, 4H), 2,55 (t, 2H), 2,84 (m, 1H), 3,72 (t, 4H), 4,16 (t, 2H), 6,49 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,80 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 462.

Продукт h дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,56 (m, 2H), 0,80 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,22 (t, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,64 (t, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,38 (d, 2H), 4,14 (t, 2H), 6,48 (m, 2H), 6,84 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,77 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 444.

Продукт i дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,56 (m, 2H), 0,81 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,93 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 6,44 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,79 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 482.

Продукт j дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,57 (m, 2H), 0,82 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,55 (m, 3H), 2,82 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,76 (q, 1H), 7,79 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 478.

Продукт k дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,49 (m, 2H), 0,74 (m, 2H), 1,55 (m, 4H), 1,92 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,60 (t, 2H), 2,77 (m, 1H), 3,28 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 6,41 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,73 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 490.

N-Метил-N-(тетрагідропіран-4-іл)амін гідрохлорид, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

Суміш метиламін гідрохлориду (5,4г), тетрагідро-4Н-піран-4-ону (8г), триетиламіну (2,4г), 5% паладію на вугіллі (400мг) та метанолу (56мл) перемішували при 60°C протягом 3 годин в атмосфері водню. Паладій на вугіллі видаляли фільтруванням через діатомову землю (Celite®) та утворений фільтрат випарювали під вакуумом до кремового твердого продукту. До цього твердого продукту додавали пропан-2-ол (39мл), метанол (10мл) та діетил-етер (20мл), утворену суспензію тоді перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, твердий продукт збирали фільтруванням, промивали діетил-етером (10мл) та сушили під вакуумом при кімнатній температурі, отримуючи N-метил-N-(тетрагідропіран-4-іл)амін гідрохлорид (9,83г) як білий твердий продукт; ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 1,62 (m, 2H), 1,94 (m, 2H), 2,53 (m, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,3 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 9,24 (s, 2H).

Продукт l дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 1,88 (m, 6H), 2,11 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,53 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 478.

Продукт m дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,48 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 2,03 (m, 7H),

2,40 (m, 1H), 2,72 (m, 6H), 4,09 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,42 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 464.

Продукт n дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 0,49 (m, 2H), 0,73 (m, 2H), 2,03 (m, 7H), 2,40 (m, 1H), 2,72 (m, 6H), 4,09 (t, 2H), 5,10 (m, 1H), 6,41 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,70 (m, 2H); Мас-спектр: $M+H^+$ 464.

Приклад 12

N-циклопропіл-4-метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід

2-{5-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-7-іл трифлуорметансульфонат (58мг), паладій ацетат (3мг), BINAP (16мг) та цезій карбонат (101мг) поміщали у реакційну трубу в атмосфері аргону. Толуол (0,5мл) додавали, а потім N-метилпіперазин (0,041мл), та реакційну суміш перемішували у герметизованій тубі при 95°C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (2×), розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка 3Ф-PXBT (5-95% MeCN: 1% NH_4OH у H_2O , 21мл/хвилин, застосовуючи Waters Xterra Prep RP18 5 мікрон, колонка 19×100мм) дала N-циклопропіл-4-метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензаміду (17мг) як біло-жовтий твердий продукт; ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,56 (m, 4H), 2,85 (m, 1H), 3,29 (m, 4H), 6,65 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,43 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 417.

2-{5-[(Циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-7-іл трифлуорметансульфонат, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижче-наведено:

N-циклопропіл-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід (250мг), N-фенілтрифлуорметансульфонамід (267мг) та калій карбонат (311мг) перемішували у ТГФ (6мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 120°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (2×), розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією з градієнтом від ізогексану до 70% суміші етилацетат/ізогексан дала 2-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-7-іл трифлуорметансульфонат як кремовий твердий продукт (264мг); ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 0,53 (m, 2H), 0,67 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,42 (d, 1H); Мас-спектр: $M+Na^+$ 489.

Приклад 13

N-циклопропіл-3-[7-[(1-етилпіперидин-4-іл)окси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-(піперидин-4-ілокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід (50мг), йодетан (0,105мл) та калій карбонат (66мг) перемішували у ДМФ (0,5мл) при кімнатній температурі

протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (5×), розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували, отримуючи N-циклопропіл-3-[7-[(1-етилпіперидин-4-іл)окси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід як як спінений кремовий твердий продукт (44мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,00 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,25 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 4,53 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 446.

N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-(піперидин-4-ілокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

N-Циклопропіл-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід (200мг) перемішували з цезій флуоридом (364мг) та 4-метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естером (251мг) у ДМА (1,5мл) при 85°C протягом 24 годин (протягом цього ще додавали 4×125мг) 4-метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали 1N NaOH (2×), водою (3×), розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували до коричневого масла. Очистка колонковою хроматографією з градієнтом 50% суміші етилацетат/ізогексан до 100% етилацетату дала кремовий твердий продукт. Твердий продукт розчиняли у 4M HCl у діоксані (1мл) та метанолі (0,5мл) та перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш концентрували та залишок очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolute SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи N-циклопропіл-4-метил-3-[1-оксо-7-(піперидин-4-ілокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід як спінений кремовий твердий продукт (146мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,55 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 4,54 (m, 1H), 6,71 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,42 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 418.

4-Метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

При перемішуванні до 1M розчину літій біс(триметилсиліл)аміду у ТГФ (140мл) при -78°C додавали краплями протягом 10 хвилин розчин трет-бутил 4-оксопіперидин-1-карбоксилату (27,9г) у ТГФ (100мл). Розчин перемішували при -78°C протягом ще 30 хвилин, коли N-фенілтрифлуорметансульфонілід (50г) додавали протягом 30 хвилин. Утворений розчин нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 18 годин. Розчин промивали 2N NaOH та водний шар екстрагували діетил-етером. Органічні шари поєднували, сушили (натрій сульфат) та концентрували, отримуючи 4-

метансульфонілоксипіперидин-1-карбонової кислоти трет-бутил-естер як масло (41г); ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 2,43 (m, 2H), 3,63 (t, 2H), 4,05 (d, 2H), 5,77 (m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 332.

Приклад 14

N-Ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід

При перемішуванні до суспензії 4-метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензойної кислоти (100мг) та ДМФ (0,05мл) у метиленхлориді (2,5мл) додавали тіонілхлорид (0,1мл) та суспензію перемішували при 40°C протягом 3,5 годин. Реакційну суміш концентрували та залишок перемішували у метиленхлориді (2,5мл) з N,N'-діізопропілетиламіном (0,141мл) та 3-аміноізоксазолом (0,078мл) при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату та розділяли. Водний шар екстрагували етилацетатом (2×) та поєднані органічні екстракти сушили (магній сульфат) та концентрували до оранжевого масла. Очистка колонковою хроматографією з градієнтом від 10% метанолу у метиленхлориді до 10% метанолу у метиленхлориді + 1% водний розчин аміаку дала N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід як жовтий твердий продукт (55мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,13 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 6,68 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,47 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 444.

4-Метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензойну кислоту, застосовану як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

При перемішуванні до розчину 3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензойної кислоти (440мг) та тіонілхлориду (0,131мл) у метиленхлориді (8мл) додавали ДМФ (0,14мл) та розчин гріли при 40°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури перед додавання метанолу (5мл) та перемішували ще протягом 2,5 годин. Реакційну суміш концентрували та тоді розчиняли в етилацетаті та промивали насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (2×), розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували, отримуючи сирий метил 3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензоат як коричневий твердий продукт (419мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,14 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,57-7,62 (m, 3H), 7,80 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 10,00 (s, 1H); Мас-спектр: M+Na⁺ 332.

Метил 3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензоат (529мг), N-фенілтрифлуорметансульфонаміду (612мг) та калій карбонат (709мг) перемішували у ТГФ (15мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 120°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш концентрували та залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водою (x2), розсоллом, су-

шили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією з градієнтом від ізогексану до 30% суміші етилацетат/ізогексан дала метил

4-метил-3-[1-оксо-7-[[[трифлуорметил]сульфоніл]-окси]ізохінолін-2(1H)-іл]бензоат як білий твердий продукт (613мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,15 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,00 (m, 2H), 8,20 (s, 1H); Мас-спектр: M+Na⁺ 464.

Метил 4-метил-3-[1-оксо-7-[[[трифлуорметил]сульфоніл]окси]ізохінолін-2(1H)-іл]бензоат (243мг), паладій ацетат (12мг), BINAP (69мг), та цезій карбонат (449мг) поміщали у реакційну тубу в атмосфері аргону. Толуол (2,5мл) додавали, а потім N-метилпіперазин (0,183мл) та реакційну суміш перемішували у герметизованій тубі при 95°C протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (2×), розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolute SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, дала метил 4-метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензоат як коричневий твердий продукт (189мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,12 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 3,25 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,52-7,60 (m, 3H), 7,63 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,99 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 392.

При перемішуванні до розчину метил 4-метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензоату (272мг) у метанолі додавали 1Н розчин NaOH (0,85мл) та реакційну суміш перемішували при 65°C протягом 30 хвилин та тоді нейтралізували 1Н HCl. Після охолодження до кімнатної температури утворений осад збирали фільтруванням та промивали водою, етилацетатом, метанолом та тоді сушили на повітрі, отримуючи 4-метил-3-[7-(4-метилпіперазин-1-іл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензойну кислоту (166мг) як блідо-жовтий твердий продукт; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,12 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 3,27 (m, 4H), 6,64 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,94 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 378.

Приклад 15

3-[7-(2-Аміноетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід

трет-бутил

{2-[(2-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-1-оксо-1,2-дигідроізохінолін-7-іл)окси]етил}карбамат (145мг) розчиняли у 4Н HCl у діоксані (1,2мл) та метанолі (0,9мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Оранжевий розчин концентрували та очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolute SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи 3-[7-(2-аміноетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід як білий твердий продукт (102мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H),

2,10 (s, 3H), 2,22 (s, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 4,05 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,46 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 378.

Приклад 16

N-Ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід

4-Метил-3-[7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензойну кислоту (708мг) розчиняли у метиленхлориді (5мл) та ДМФ (3 краплі) та охолоджували до 0°C в атмосфері аргону. Оксалілхлорид (0,33мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Піридин (1,45мл) та 3-аміноізоксазол (0,64мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали 1Н NaOH, сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolute SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, дала маслянистий твердий продукт. Твердий продукт розтирали у порошок з етилацетатом, отримуючи N-Ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід як білий твердий продукт (70мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,15 (s, 3H), 2,50 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 3,55 (m, 4H), 4,20 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,00 (m, 2H), 8,85 (s, 1H), 11,45(s,1H); Мас-спектр: M+H⁺ 475.

4-Метил-3-[7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензойну кислоту, застосовану як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензойну кислоту (885мг) розчиняли в ацетоні (50мл), додавали натрій йодид (45мг) та калій карбонат (4,14г), а потім 4-(2-хлоретил)морфолін гідрохлорид (1,68г). Утворену суміш перемішували при 60°C протягом 18 годин. 2Н NaOH (9,4мл) додавали та перемішували протягом 20 хвилин, охолоджували та нерозчинений матеріал видалляли фільтруванням. Фільтрат концентрували, підкислювали до pH1 концентрованою гідрохлоридною кислотою та очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolute SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи 4-метил-3-[7-(2-морфолін-4-ілетокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензойну кислоту як масло (720мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,00 (s, 1H), 2,60 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,75 (m, 2H), 6,40 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,75 (m, 3H); Мас-спектр: M+H⁺ 409.

Приклад 17

N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піперидин-1-ілетокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензамід

4-Метил-3-[1-оксо-7-(2-піперидин-1-ілетокси)ізохінолін-2(1H)-іл]бензойну кислоту

(439мг) розчиняли у метиленхлориді (5мл) та ДМФ (3 краплі) та охолоджували до 0°C в атмосфері аргону. Оксалілхлорид (0,19мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Піридин (0,90мл) та 3-аміноізоксазол (0,40мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом, промивали 1Н NaOH, сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи твердий продукт. Твердий продукт розтирали у порошок з етилацетатом, отримуючи N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[1-оксо-7-(2-піперидин-1-ілетокси)ізохінолін-2(1Н)-іл]бензамід як твердий продукт (95мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,40 (m, 2H), 1,45 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,49 (m, 4H), 2,70 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,50 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 473.

4-Метил-3-[1-оксо-7-(2-піперидин-1-ілетокси)ізохінолін-2(1Н)-іл]бензойну кислоту, застосовану як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1Н)-іл)-4-метилбензойну кислоту (885мг) розчиняли в ацетоні (50мл), Натрій йодид (45мг) та калій карбонат (4,14г) додавали, а потім 4-(2-хлоретил) піперидин гідрохлорид (1,67г). Утворену суміш перемішували при 60°C протягом 18 годин. 2Н NaOH (9,4мл) додавали та перемішували протягом 20 хвилин, охолоджували та нерозчинений матеріал видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували, підкислюючи до pH1 концентрованою гідрохлоридною кислотою та очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи 4-метил-3-[7-(2-піперидин-1-ілетокси)-1-оксоізохінолін-2(1Н)-іл]бензойну кислоту як масло (205мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,13 (s, 1H), 3,00 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 3,95 (m, 4H), 4,58 (m, 2H), 6,46 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,98 (m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 407.

Приклад 18

3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-1-оксоізохінолін-2(1Н)-іл]-4-метил-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід

3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-1-оксоізохінолін-2(1Н)-іл]-4-метилбензойну кислоту (75мг) розчиняли у метиленхлориді (5мл) та ДМФ (3 краплі) та охолоджували до 0°C в атмосфері аргону. Оксалілхлорид (0,04мл) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Піридин (0,16мл) та 3-аміно-1-метилпіразол (92мг) додавали та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Очистка колонковою хроматогра-

фією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, дала масло. Це масло очищали колонковою хроматографією з градієнтом від 10% суміші метанол/етилацетат до ізогексану до 99:1 суміші 10% метанолу в етилацетаті та водного розчину аміаку, отримуючи 3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-1-оксоізохінолін-2(1Н)-іл]-4-метил-N-(1-метил-1Н-піразол-3-іл)бензамід як масло (3мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,00 (m, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,15 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 8,00 (m, 1H), 8,05(m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 474.

3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-1-оксоізохінолін-2(1Н)-іл]-4-метилбензойну кислоту, застосовану як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

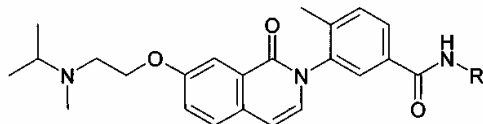
3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1Н)-іл)-4-метилбензойну кислоту (5,9г) розчиняли у ДМФ (120мл). Калій карбонат (27,6г) та 1-бром-2-хлоретан (9,99мл) додавали та гріли при 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 40°C та додавали 2Н NaOH (20мкл) і суміш гріли при 40°C протягом 18 годин. Охолоджену реакційну суміш доводили до pH1, застосовуючи концентровану гідрохлоридну кислоту, отримуючи коричневе масло. Це масло екстрагували метиленхлоридом (x2), органічний розчин фільтрували через оброблений силіконом фільтр-папір (Whatman 1PS) та концентрували, отримуючи 3-[7-(2-хлоретокси)-1-оксоізохінолін-2(1Н)-іл]-4-метилбензойну кислоту як коричневе масло (6,59г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,22 (s, 1H), 3,85 (m, 2H), 4,40 (m, 2H), 6,60 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,95(m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 358.

3-[7-(2-хлоретокси)-1-оксоізохінолін-2(1Н)-іл]-4-метилбензойну кислоту (504мг), DIPEA (0,7мкл), калій йодид (332мг) та N-метилізопропіламін (0,42мкл) у ДМА (4мл) гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 120°C протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли метиленхлоридом (25мл), ізо-ціанатну смолу (CombiZorb) (7,67г) додавали та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Смолу видаляли фільтруванням та фільтрат промивали водою. Водну фазу очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи 3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-1-оксоізохінолін-2(1Н)-іл]-4-метилбензойну кислоту як блідо-коричневий твердий продукт (110мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,00 (m, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,85 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95(t, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 395.

Приклад 19
Способом, аналогічним описаному у прикладі 18, 3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-1-

оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензойна кислота реагувала з прийнятним аміном, даючи сполуки, описані у таблиці 5.

Таблиця 5



R	Спосіб	Зауваження
5-Піразол-1-Ме	Пр. 18	a
Метоксил	Пр. 18	b
Циклобутил	Пр. 18	c

Зауваження

Продукт а дав наступні дані; ЯМР-спектр: (ДМСО_d₆) 0,95 (m, 6H), 2,12 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,75 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 6,24 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,00 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 474.

Продукт b дав наступні дані; ЯМР-спектр: (ДМСО_d₆) 0,95 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,70 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,00 (m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 424.

Продукт c дав наступні дані; ЯМР-спектр: (ДМСО_d₆) 1,00 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 2,10 (m, 5H), 2,25 (m, 5H), 2,75 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 3,00 (s, 1H), 4,01 (m, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,80 (m, 1H), 7,95 (m, 1H), 8,70 (m, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 448.

Приклад 20

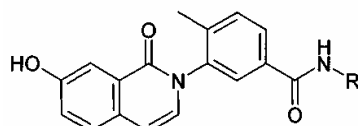
N-циклобутил-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід

3-(7-Гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензойну кислоту (295мг), НАТУ (406мг) та циклобутиламін (0,43мл) розчиняли у ДМФ (25мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційну суміш виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Етилацетатний шар промивали водою, сушили (магній сульфат) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією з етилацетатом, отримуючи N-циклобутил-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід як білий твердий продукт (150мг); ЯМР-спектр: (ДМСО_d₆) 1,35 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,85 (d, 1H) 8,60 (d, 1H), 10,00 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 349.

Приклад 21

Способом, аналогічним описаному у прикладі 20, 3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензойна кислота реагувала з прийнятним аміном, даючи сполуки, описані у таблиці 7.

Таблиця 6



R	Спосіб	Зауваження
1-Метилциклопропіл ¹	Пр. 20	a

¹ додавали 1 еквівалент триетиламіну

Зауваження

Продукт дав наступні дані; ЯМР-спектр: (ДМСО_d₆) 0,57 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 6,64 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 349.

(1-метилциклопропіл)амін гідрохлорид, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

Дифенілфосфорилазид (10,5мл) додавали при перемішуванні до суміші 1-метилциклопропанкарбонової кислоти (4,88г) та триетиламіну (6,8мл) у безводному трет-бутанолі (100мл) в атмосфері аргону. Суміш гріли до 50°C

та перемішували протягом 15 хвилин. Реакційну суміш тоді гріли до 100°C та перемішували протягом 16 годин. Реакційну суміш випарювали, розчиняли у діетил-етері та промивали насиченим розчином NaHCO₃, водою та сушили (магній сульфат), отримуючи трет-бутил(1-метилциклопропіл)карбамат як твердий продукт (3,61г); ЯМР-спектр: (ДМСО_d₆) 0,45 (m, 2H), 0,58 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,37 (s, 9H), 7,01 (s, 1H).

трет-бутил(1-метилциклопропіл)карбамат (3,60г) розчиняли у 10% HCl у метанолі (20мл) та гріли до 50°C протягом 6 годин. Реакційну суміш випарювали під вакуумом та додавали діетил-

етер. Суміш випарювали, отримуючи (1-метилциклопропіл)амін гідрохлорид як твердий продукт (2,24г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,60 (m, 2H), 0,92 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 8,45 (s, 3H).

Приклад 22

3-[7-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-ізоксазол-3-іл-4-метилбензамід

До суспензії 3-[7-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензойної кислоти (151мг) у метиленхлориді (3мл) охолодженої до 0°C, додавали оксалілхлорид (72мкл). Після додавання ДМФ (25мкл), реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, додавали 3-аміноізоксазол (153мкл) та перемішували ще при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Реакційну суміш розчиняли у метанолі та воді та очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, що дало оранжеве масло. Масло розтирали у порошок з водою, що дало твердий продукт, котрий збирали фільтруванням, промивали діетил-етером та сушили на повітрі, отримуючи 3-[7-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-ізоксазол-3-іл-4-метилбензамід як рудувато-коричневий твердий продукт (124мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,57 (m, 2H), 0,71 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 6,64 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,59 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 9,98 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 349.

3-[7-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензойну кислоту, застосовану як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

Суміш метил 4-метил-3-[1-оксо-7-[[[трифлуорметил]сульфоніл]окси]ізохінолін-2(1H)-іл]бензоату (284мг), PdCl₂(PPh₃)₂ (13мг), CuI (6мг) та триетиламіну (449мкл) перемішували в ацетонітрилі (4,2мл) протягом 20 хвилин. 1-Диметиламіно-2-пропіл (69мкл) в ацетонітрилі (2,8мл) додавали краплями та реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 22 годин. LiCl (81мг) додавали та перемішували ще при 80°C протягом 1,5 годин. PdCl₂(PPh₃)₂ (13мг), CuI (6мг) та 1-диметиламіно-2-пропіл (69мкл) додавали та перемішували ще протягом ще 22 годин. Реакційну суміш концентрували та залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водою (x5), розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували до масла. Очистка колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи з градієнтом від етилацетату до 10% суміші метанол/етилацетат дав метил 3-[7-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензоат як світло-коричневий твердий продукт (126мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,15 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 6,79 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,23 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 375.

Метил 3-[7-[3-(диметиламіно)проп-1-ін-1-іл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензоат (192мг) та 10% Pd/C (20мг) перемішували у суміші етанолу

(2мл)/метанолу (4мл)/етилацетату (1мл) в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 2 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням через мікрОВОЛОКОННИЙ фільтр та фільтрат концентрували, отримуючи масло. Масло очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи метил 3-[7-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензоат як жовте масло, що перетворювалося у блідо-жовтий твердий продукт при стоянні (155мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,76 (m, 2H), 2,14 (s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,23 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,07 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 379.

Метил 3-[7-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензоат (176мг) перемішували у розчині метанолу (2мл) та 1N розчину NaOH (0,57мл) при 65°C протягом 1 години та тоді нейтралізували 2N HCl (0,28мл). Реакційну суміш концентрували та залишок очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи 3-[7-[3-(диметиламіно)пропіл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензойну кислоту як кремовий твердий продукт (155мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,81 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,38 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 6,71 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,08 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 365.

Приклад 23

N-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід

Суспензію 4-метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензойної кислоти (140мг) у метиленхлориді (3мл) охолоджували до 0°C та додавали оксалілхлорид (59мкл). Після додавання ДМФ (25мкл) реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, додавали 3-аміноізоксазол (126мкл) та перемішували ще при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Реакційну суміш розчиняли у метанолі та воді та очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи коричневе масло. Масло розчиняли в етилацетаті та нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням. Фільтрат промивали водою, розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували до коричневого масла. Очистка колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи з градієнтом від етилацетату до 10% суміші метанол/етилацетат дала IM-ізоксазол-3-іл-4-метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензамід як жовту піну (55мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,80 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 6H), 2,78 (t, 2H), 3,58

(t, 4H), 6,75 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,68 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 11,47 (s, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 473.

4-Метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензойну кислоту, застосовану як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

До суміші цезій карбонату (1,6г) та морфоліну (0,437мл) в ацетоні (10мл) додавали пропаргілбромід (557мкл 80мас.% у толуолі) краплями. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням та фільтрат концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали насиченим розчином $NaHCO_3$, сушили (магній сульфат) та концентрували, отримуючи 3-(4-морфолініл)-1-пропін як коричневе масло (494мг); ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 2,19 (t, 1H), 2,50 (m, 4H), 3,22 (d, 2H), 3,67 t, 4H).

Суміш метил 4-метил-3-[1-оксо-7-[[трифлуорметил]сульфоніл]окси]ізохінолін-2(1H)-іл]бензоату (400мг), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (16мг), CuI (9мг) та триетиламіну (632мкл) перемішували в ацетонітрилі (10мл) протягом 10 хвилин. 3-(4-морфолініл)-1-пропін (114мг) в ацетонітрилі (4мл) тоді додавали краплями та реакційну суміш гріли при 80°C протягом 18 годин та тоді концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті, промивали водою ($\times 3$), розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували до коричневого масла. Масло очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи метил 3-[7-(3-(диметиламіно)пропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензоат як коричневе масло (298мг); ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 2,15 (s, 3H), 2,55 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,63 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,79 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,24 (s, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 417.

Метил 4-метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-іл]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензоат (292мг) та 10% Pd/C (30мг) перемішували у суміші етанолу (2мл)/метанолу (4мл)/етилацетату (2мл) в атмосфері водню при кімнатній температурі протягом 17 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням через мікрОВОЛОКОННИЙ фільтр та фільтрат концентрували, отримуючи масл. Масл очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи метил 3-[7-(3-(диметиламіно)пропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензоат як коричневе масло (242мг); ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 1,79 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 6H), 2,77 (t, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,08 (s, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 421.

Метил 4-метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензоат (238мг) перемішували у метанолі (2мл) та 1N розчин NaOH (0,69мл) при 65°C протягом 1 години та тоді нейтралізували 2N HCl (0,35мл). Реакційну суміш концентрували та залишок очищали колонковою хроматографією на іоно-обмінній колонці (колонка isolate SCX від International Sorbent Technology Limited, Henoed, Mid-Glamorgan, UK), застосовуючи спочатку метанол та тоді 99:1 суміш метанолу та водного розчину аміаку, отримуючи коричневий маслянистий твердий продукт. Твердий продукт розтирали у порошок з етилацетатом, отримуючи метил 4-метил-3-[7-(3-морфолін-4-ілпропіл)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]бензоат як світло-коричневий твердий продукт (196мг); ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 11,79 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,32 (m, 6H), 2,77 (t, 2H), 3,57 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,08 (s, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 407.

Приклад 24
N-циклопропіл-3-[7-(2-ізопропіл(метил)аміно)етокси]-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід

Суміш 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду та 3-[7-(2-брометокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (4:1, 225мг), калій йодиду (182мг), та N-метилізопропіламіну (0,34мл) перемішували у ДМА (3мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою ($\times 5$), розсоллом ($\times 2$), сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи, застосовуючи спочатку суміш 10%метанол/етилацетат та тоді 99:1 суміш 10%метанол/етилацетат та водного розчину аміаку дала N-циклопропіл-3-[7-(2-ізопропіл(метил)аміно)етокси]-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід (105мг) як блідо-жовту піну; ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 0,97 (d, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,76 (t, 2H), 2,80-2,89 (m, 2H), 4,14 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,70-7,75 (m, 3H), 7,86 (d, 1H), 8,45 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 448.

Суміш 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду та 3-[7-(2-брометокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (4:1 суміш), застосовану як вихідний матеріал, було отримано як нижче-наведено:

До розчину 3-аміно-N-циклопропіл-4-метилбензаміду (2г) в ацетонітрилі (10мл) додавали калій карбонат (2,6г). Суміш гріли до 80°C та розчин алілброміду (1,1мл) в ацетонітрилі (6мл) додавали краплями та нагрівали протягом ще 17 годин. Нерозчинний матеріал видаляли фільтруванням. Фільтрат концентрували та залишок перекристалізовували з 50% суміші етилацетат/гексан. Маточники концентрували та колонкова хроматографія на колонці з силіцій оксидом, елюючи з градієнтом від ізогексану до 50% суміші етилацетат/ізогексан, дала 3-(аліламіно)-N-циклопропіл-4-

метилбензамід як безбарвне масло, котре тверднуло у білий твердий продукт (688мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,53 (m, 2H), 0,78 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,81 (d, 2H), 5,13 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,93 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,98 (m, 2H); Мас-спектр: M+H⁺ 231.

3-(Аліламіно)-N-циклопропіл-4-метилбензамід (688мг) перемішували з 2-бром-5-метоксибензен-1-карбонілхлоридом (745мг) та триетиламіном (0,83мл) у ТГФ (10мл) при кімнатній температурі протягом 2,5 годин та тоді концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали 1N HCl (×2), водою, розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували, отримуючи N-аліл-2-бром-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-метоксибензамід як блідо-оранжевий твердий продукт (1,24г); Мас-спектр: M+H⁺ 443.

N-аліл-2-бром-N-{5-[(циклопропіламіно)карбоніл]-2-метилфеніл}-5-метоксибензаміду (1,03г), три-о-толілфосфін (283мг), тетраетиламоній бромід (977мг) та калій карбонат (1,3г) суспендували у ДМФ (36мл) під аргоном. Pd(OAc)₂ (104мг) додавали та суміш гріли при 120°C протягом 17 годин та тоді охолоджували. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (×5), розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи з градієнтом від 50% суміші етилацетат/ізогексан до 100% суміші етилацетат/ізогексан, дала N-циклопропіл-3-(7-метокси-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід як блідо-жовту піну (265мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,71-7,76 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,46 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 363.

N-циклопропіл-3-(7-метокси-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід (262мг, 0,72ммоль) та літій йодид (174мг) перемішували у 2,4,6-колідині (3мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 200°C протягом 1,5 годин та тоді охолоджували. Реакційну суміш розчиняли у 2N NaOH та тоді знов підкислювали 2N HCl розчином. Водну фазу екстрагували етилацетатом (×4) та поєднані органічні шари концентрували. Залишок розтирали у порошок з 1N HCl, твердий продукт збирали фільтруванням, промивали водою, діетил-етером, та сушили на повітрі, отримуючи N-циклопропіл-3-(7-гідрокси-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід як білуватий твердий продукт (207мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,62-7,65 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 10,04 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 349.

N-Циклопропіл-3-(7-гідрокси-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід (204мг), 1-бром-2-хлоретан (0,24мл) та калій карбонат (809мг) гріли до 50°C у ДМФ (9мл) протягом 20 годин. Реакційну суміш розбавляли в етилацетаті та промивали водою (×5), 1N NaOH (×2), розсоллом (×2), сушили (магній сульфат) та концентрували до

спіненого кремового твердого продукту (230мг), ідентифікованого як суміш (4:1) 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 4,01 (t, 2H), 4,41 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,73-7,75 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,46 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 411 та 3-[7-(2-брометокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензаміду; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,87 (t, 2H), 4,47 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,49-7,53 (m, 2H), 7,73-7,75 (m, 3H), 7,87 (d, 1H), 8,46 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 455.

Приклад 25

N-етил-3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід

Суміш 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензаміду (90мг), калій йодиду (75мг), та N-метилізопропіламіну (0,14мл) перемішували у ДМА (2мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (×5), розсоллом (×2), сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи спочатку сумішшю 10%метанол/етилацетат та тоді 99:1 сумішшю 10%метанол/етилацетат та водним розчином аміаку дала N-етил-3-[7-{2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси}-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід (68мг) як кремовий твердий продукт; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,98 (d, 6H), 1,12 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,78 (t, 2H), 2,85 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 4,15 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,47 (t, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 436.

3-[7-(2-Хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

Метил 3-аміно-4-метилбензоат (3,18г), 2-бром-5-метоксибензен-1-карбонілхлорид (4,8г) та триетиламін (5,4мл) у ТГФ (45мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин та тоді концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали 1N HCl, водою, розсоллом, сушили (магній сульфат) та концентрували. Залишок перекристалізовували з гарячого етилацетату, промивали етером, та сушили на повітрі, отримуючи метил 3-[(2-бром-5-метоксибензоїл)аміно]-4-метилбензоат як білий твердий продукт (5,36г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,39 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,02 (m, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 10,06 (s, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 377.

До кашки NaH (680мг [60% дисперсія у маслі]) у ТГФ (250мл) при 0°C додавали метил 3-[(2-бром-5-метоксибензоїл)аміно]-4-метилбензоат (5,36г) порціями. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, коли алілб-

ромід (1,6мл) додавали краплями та розчин перемішували протягом ще 20 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили водою та тоді концентрували. Залишок розчиняли в етилацетаті та промивали водою ($\times 2$), розсолон, сушили (магній сульфат) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи з градієнтом від ізогексану до 50% суміші етилацетат/ізогексан, отримуючи метил 3-[аліл(2-бром-5-метоксибензоїл)аміно]-4-метилбензоат як безбарвне масло (4,88г); Мас-спектр: $M+H^+$ 417.

Метил 3-[аліл(2-бром-5-метоксибензоїл)аміно]-4-метилбензоат (4,88г), три-о-толілфосфін (1,425г, 4,67ммоль), тетраетиламоній бромід (4,91г) та калій карбонат (6,46г) суспендували у ДМФ (180мл) під аргоном. Pd(OAc)₂ (524мг) додавали та суміш гріли при 120°C протягом 17 годин та тоді охолоджували. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою ($\times 5$), розсолон, сушили (магній сульфат) та концентрували. Залишок очищали колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи з градієнтом від ізогексану до 30% суміші етилацетат/ізогексан, з отриманням жовтого твердого продукту (2,64г). Цей продукт перемішували у 48% гідробромідній кислоті (12мл) та оцтовій кислоті (12мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою ($\times 3$), розсолон, сушили (магній сульфат) та концентрували. Залишок розтирали у порошок з діетил-етером, отримуючи 3-(7-гідрокси-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензойну кислоту як коричневий твердий продукт (1,88г); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 2,13 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 7,02 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 10,05 (s, 1H), 12,89 (s, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 310.

Розчин 3-(7-гідрокси-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензойної кислоти (570мг), калій карбонату (2,5г) та 1-бром-2-хлоретану (0,9мл) у ДМФ (13мл) гріли при 50°C протягом 41 годин.

Реакційну суміш охолоджували до 40°C та додавали 2Н розчин NaOH (8мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджували та тоді доводили до pH1, застосовуючи 1Н HCl, утворений твердий продукт збирали фільтруванням та промивали діетил-етером, отримуючи 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-

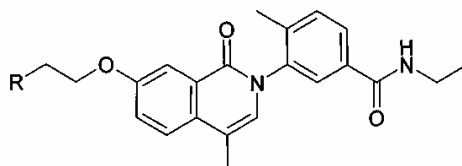
оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензойну кислоту як коричневий твердий продукт (426мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,14 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 4,41 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,50-7,57 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 3H), 7,96 (d, 1H), 13,05 (br s, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 372.

Суспензію 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензойної кислоти (425мг) у метиленхлориді (8мл) охолоджували до 0°C та додавали оксалілхлорид (0,2мл), а потім ДМФ (10мкл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, коли додавали N,N'-діізопропілетиламін (0,8мл) та етиламін (2,28мл 2,0М у ТГФ). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин та концентрували. Залишок розбавляли етилацетатом та промивали водою ($\times 3$), розсолон, сушили (магній сульфат) та концентрували до коричневої піни, котру очищали колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи з градієнтом від ізогексану до етилацетату, отримуючи 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід як блідо-жовтий твердий продукт (323мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,11 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 3,28 (m, 2H), 4,01 (t, 2H), 4,41 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 3H), 7,89 (d, 1H), 8,50 (t, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 399.

Приклад 26

Способом, аналогічним описаному у прикладі 25, 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід реагував з прийнятним аміном або прийнятною сіллю аміну, отримуючи сполуки, описані у таблиці 7.

Таблиця 7



R	Спосіб	Зауваження
Етил(метил)аміно	Пр. 25	a
Диметиламіно	Пр. 25	b

Зауваження

Продукт a дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,00 (t, 3H), 1,11 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,47 (q, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,28 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,70-7,77 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,50 (t, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 422.

Продукт b дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,11 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,27 (s, 3H), 2,68 (t, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,71-7,77 (m, 3H), 7,88 (d, 1H), 8,50 (t, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 408.

Приклад 27

N-циклобутил-3-[7-(2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід

Суміш 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклобутил-4-метилбензаміду (131мг), калій йодиду (102мг), та N-метилізопропіламіну (0,19мл) перемішували у ДМА (2мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (×5), розсолем (×2), сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи спочатку 10% сумішшю метанол/етилацетат та тоді 99:1 суміші 10% метанол/етилацетат та водного розчину аміаку дала N-циклобутил-3-[7-(2-[ізопропіл(метил)аміно]етокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід (74мг) як кремовий твердий продукт; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,98 (d, 6H), 1,68 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 2,84 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,60 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 462.

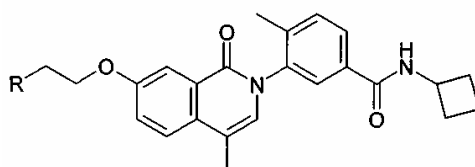
3-[7-(2-Хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклобутил-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

Суспензію 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензойної кислоти (550мг) у метиленхлориді (10мл) охолоджували до 0°C та додавали оксалілхлорид (0,26мл), а потім ДМФ (10мкл) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, додавали коли N,N'-діізопропілетиламін (1,03мл) та циклобутиламін (0,51мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин та концентрували. Залишок розбавляли етилацетатом та промивали водою (×3), розсолем, сушили (магній сульфат) та концентрували до коричневої піни, котру очищали колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи з градієнтом від ізогексану до етилацетат, отримуючи 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклобутил-4-метилбензамід як блідожовтий твердий продукт (397мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,66 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 4,01 (t, 2H), 4,38-4,46 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,49-7,54 (m, 2H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,60 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 425.

Приклад 28

Способом, аналогічним описаному у прикладі 25, 3-[7-(2-хлоретокси)-4-метил-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклобутил-4-метилбензамід реагував з прийнятним аміном або прийнятною сіллю аміну, отримуючи сполуки, описані у таблиці 8.

Таблиця 8



R	Спосіб	Зауваження
Етил(метил)аміно	Пр. 27	a
Диметиламіно	Пр. 27	b

Зауваження

Продукт а дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,01 (t, 3H), 1,68 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,47 (q, 2H), 2,76 (t, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,43 (m, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,60 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 448.

Продукт b дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,72 (m, 2H), 2,10 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,26 (m, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,74 (t, 2H), 4,24 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,65 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 434.

Приклад 29

N-циклопропіл-3-[4-(гідроксиметил)-7-метокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід

Ізохінолінон (100мг) перемішували у водному формальдегіді (226мкл) та мурашиній кислоті (2мл) при 90°C протягом 3,5 годин. Реакційну су-

міш концентрували та розподіляли між етилацетатом та 2H NaOH. Органічний шар промивали 2H NaOH (×2), розсолем та концентрували. Залишок розчиняли у метанолі та 2H NaOH та перемішували протягом 60 годин, метанол видаляли перегонкою, водний розчин нейтралізували 2H HCl та екстрагували етилацетатом (×3). Поєднані органічні шари промивали розсолем, сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи з градієнтом від 50% суміші етилацетат/ізогексан до етилацетату дала N-циклопропіл-3-[4-(гідроксиметил)-7-метокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-4-метилбензамід як білий твердий продукт (15мг); ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 0,56 (m, 2H), 0,69 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,61 (d, 2H), 5,15 (t, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,71 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,86-7,89 (m, 2H), 8,48 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 379.

Приклад 30

3-[7-[2-(Ізопропілметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід

3-[7-(2-Хлоретокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід (150мг), калій йодид (129мг) та метилізопропіламін (244мкл, 2,34 ммоль) перемішували у ДМА (3мл) та гріли мікрохвильовим опромінюванням (Personal Chemistry Emrys Optimizer з магнетроном 300Вт) при 150°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (×5), розсолем (×2), сушили (магній сульфат) та концентрували. Очистка колонковою хроматографією на колонці з силіцій оксидом, елюючи спочатку 10% сумішшю метанол/етилацетат та тоді 99:1 сумішшю 10% метанол/етилацетат та водного розчину аміаку дала 3-[7-[2-(Ізопропілметиламіно)етокси]-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід як піну (104мг); ЯМР-спектр: (DMCO d₆) 0,97 (d, 6H), 1,12 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 2,83 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 4,13 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,51 (t, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 422.

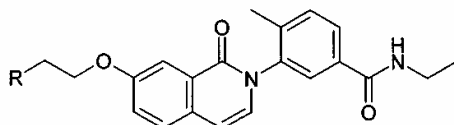
3-[7-(2-хлоретокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-етил-4-метилбензамід, застосований як вихідний матеріал, було отримано як нижченаведено:

N-етил-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід (0,65г), 1-бром-2-хлоретан (0,8мл) та калій карбонат (2,6г) перемішували у ДМФ (26мкл) при 50°C протягом 23 годин. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом та промивали водою (×5), розсолем (×2), сушили (магній сульфат) та концентрували, отримуючи 3-[7-(2-хлоретокси)-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл]-N-циклопропіл-4-метилбензамід як піну (577мг); ЯМР-спектр: (DMCO d₆) 1,17 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 4,05 (t, 2H), 4,45 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,74 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,51 (t, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 385.

Приклад 31

Способом, аналогічним описаному у прикладі 30, N-Етил-3-(7-гідрокси-1-оксоізохінолін-2(1H)-іл)-4-метилбензамід алкілували прийнятним алкілувальним реагентом, отримуючи сполуки, описані у таблиці 9.

Таблиця 9



R	Спосіб	Зауваження
(3R)-3-Флуорпіролідін-1-іл	Пр. 30	a
Піперидин-1-іл	Пр. 30	b
Азетидин-1-іл [†]	Пр. 30	c
Аліл(метил)аміно	Пр. 30	d
Етил(метил)аміно	Пр. 30	e
Діетиламіно	Пр. 30	f
Ізопропіл(етил)аміно	Пр. 30	g
(3R)-3-Гідроксипіролідін-1-іл	Пр. 30	h
Піролідін-1-іл	Пр. 30	i
4-Гідроксипіперидин-1-іл	Пр. 30	j
Метил[(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)метил]аміно	Пр. 30	k
4-Флуорпіперидин-1-іл	Пр. 30	l
(3aR,6aS)-тетрагідро-5H-[1,3]діоксо[4,5-c]пірол-5-іл	Пр. 30	m
трет-бутил(метил)аміно	Пр. 30	n

[†] Калій карбонат застосовано як основу

Зауваження

Продукт а дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,13 (t, 3H), 1,39 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,89 (m, 4H), 3,28 (m, 2H, masked by вод), 4,20 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,48 (t, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 438.

Продукт b дав наступні дані; ЯМР-спектр: (DMCOd₆) 1,12 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 2,46 (m, 4H), 2,71 (t, 2H), 3,29 (m, 3H), 4,19 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,42 (m, 1H),

7,51 (d, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,47 (t, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 434.

Продукт c дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,14 (t, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,26 (t, 4H), 3,38 (m, 2H), 4,02 (t, 2H), 6,16 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,74 (d, 1H); Мас-спектр: M+H⁺ 406.

Продукт d дав наступні дані; ЯМР-спектр: (CDCl₃) 1,14 (t, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,07 (d, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,14 (t, 2H), 5,13

(m, 2H), 5,83 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 420.

Продукт е дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,04 (t, 3H), 1,14 (t, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,50 (q, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,15 (t, 2H), 6,20 (q, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 408.

Продукт f дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,02 (t, 6H), 1,13 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,60 (q, 4H), 2,88 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 4,12 (t, 2H), 6,23 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (q, 1H), 7,77 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 422.

Продукт g дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,01 (m, 9H), 1,14 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,56 (m, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,38 (m, 2H), 4,06 (t, 2H), 6,19 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 436.

Продукт h дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,12 (t, 3H), 1,71 (пл, 1H), 2,14 (m, 4H), 2,43 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,91 (m, 4H), 3,37 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,29 (m, 1H), 6,16 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,79 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 436.

Продукт i дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,12 (t, 3H), 1,76 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,61 (m, 4H), 2,91 (t, 2H), 3,37 (m, 2H), 4,19 (t, 2H), 6,22 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 420.

Продукт j дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,17 (t, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,33 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,40 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 4,20 (t, 2H), 6,26 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,79 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 450.

Продукт k дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,15 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,87 (t, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,18 (t, 2H), 6,23 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,74 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 491.

Продукт l дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,14 (t, 3H), 1,88 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,60 (m, 1H), 6,17 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 452.

Продукт m дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($CDCl_3$) 1,14 (t, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,28 (m, 2H), 2,81 (i, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 4,17 (t, 2H), 4,52 (m, 2H), 4,81 (s, 1H), 5,06 (s, 1H), 6,16 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,75 (d, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 464.

Продукт n дав наступні дані; ЯМР-спектр: ($DMCOd_6$) 1,03 (s, 9H), 1,12 (t, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,75 (t, 2H), 3,29 (m, 2H), 4,09 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,89 (m, 1H), 8,51 (t, 1H); Мас-спектр: $M+H^+$ 436.