

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **044852**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.10.05

(21) Номер заявки
202191991

(22) Дата подачи заявки
2020.02.19

(51) Int. Cl. **C07D 491/04** (2006.01)
A61K 31/4743 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ГЕТЕРОТРИЦИКЛИЧЕСКОГО СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **10-2019-0019544**

(32) **2019.02.19**

(33) **KR**

(43) **2021.12.10**

(86) **PCT/KR2020/002427**

(87) **WO 2020/171606 2020.08.27**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ХАНМИ ФАРМАЦЕУТИКАЛ
КО.,ЛТД. (KR)**

(72) Изобретатель:
**Хонг Донг Инн, Йунг Сеунг Хюн,
Парк Чанг Хее, Ким Сео Хее, Хванг
Йи Ёунг, Ахн Ёунг Гил (KR)**

(74) Представитель:
Харченко Е.А. (RU)

(56) KR-A-1020160132391
KR-A-1020150100823
KR-A-1020170016493
KUNG, P.-P. et al.: "Design and Synthesis of Pyridone-Containing 3,4-Dihydroisoquinoline-1 (2H)-ones as a Novel Class of Enhancer of Zeste Homolog 2 (EZH2) Inhibitors", J. Med. Chem., 2016, vol. 59, p. 8306-8325, see abstract; tab. 2, 4
WO-A1-2013067302

(57) Изобретение относится к новым производным гетеротрициклического соединения и их применению, а более конкретно к новым производным гетеротрициклического соединения, обладающим ингибирующей активностью в отношении активности EZH1 (энхансер гомолога 1 Zeste) и/или EZH2 (энхансер гомолога 1 Zeste), их фармацевтически приемлемым солям или фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения.

B1

044852

044852

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к новым производным гетеротрициклического соединения и их применению, а более конкретно к новым производным гетеротрициклического соединения, обладающим ингибирующей активностью в отношении EZH1 (enhancer of Zeste homolog 1, энхансер гомолога 1 Zeste) и/или EZH2 (enhancer of Zeste homolog 2, энхансер гомолога 2 Zeste), их фармацевтически приемлемым солям или фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения.

Уровень техники

Хромосомы динамически контролируют репликацию или транскрипцию генов, изменяя их структуры более высокого порядка посредством метилирования составляющей их ДНК или различных модификаций (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и т.д.) гистонов (гистонов H2A, H2B, H3 и H4).

Как правило, триметилирование лизина в 4-м положении от N-конца гистона H3 (H3K4me3) приводит к активации транскрипции, тогда как триметилирование лизина в 27-м положении (H3K27me3) приводит к ингибированию транскрипции. Первое и второе триметилирование осуществляются комплексом Trithorax и комплексом репрессии Polycomb 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2) соответственно (Cell 2007, 128, 735-745; Nat. Rev. Cancer, 2010, 10, 669-682).

Группа генов Polycomb была идентифицирована как группа генов, контролирующих эмбриогенез дрозофилы, и они также являются консервативными у позвоночных (Nat. Rev. Genet., 2007, 8, 9-22). У дрозофилы энхансер белка Zeste является каталитической субъединицей, ответственной за H3K27-метилирование PRC2. Как EZH1 (энхансер гомолога 1 Zeste (дрозофила)) и EZH2 (энхансер гомолога 2 Zeste (дрозофила)) являются гомологами энхансера Zeste дрозофилы у млекопитающих (EMBO J., 1997, 16, 3219-3232; Mam. Genome, 1999, 10, 311-314). Домены ферментативной активности (SET-домены) EZH1 и EZH2 обладают высокой гомологией. У людей или мышей существует два типа PRC2 (PRC2-EZH1 и PRC2-EZH2), которые содержат EZH1 или EZH2 в качестве каталитической субъединицы (Mol. Cell, 2008, 32, 491-502; Mol. Cell, 2008, 32, 503-518). В клетках ES, EZH1 и EZH2 функционируют кооперативно или комплементарно и участвуют в поддержании клеток ES (Mol. Cell, 2008, 32, 491-502). Кроме того, сообщалось, что EZH1 и EZH2 также совместно воздействуют на формирование и поддержание волосяных фолликулов или на дифференцировку клеток Меркеля и оба также играют решающую роль в поддержании гемопоэтических стволовых клеток (Genes Dev., 2011, 25, 485-498; EMBO J., 2013, 32, 1990-2000; Blood, 2011, 118, 6553-6561; Cell Stem Cell, 2012, 11, 649-662; Cell Stem Cell, 2014, 14, 68-80). К настоящему времени накопились сообщения о повышенной экспрессии EZH2 при ряде раковых заболеваний, включая рак простаты, рак груди, рак желудка, рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак почки и рак головы и шеи, а также сообщалось, что плохой прогноз при некоторых из этих видов рака коррелирует с повышенной экспрессией EZH2 (Nature, 2002, 419, 624-629; Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2003, 100, 11606-11611; Asian Pac. J. Cancer Prev., 2012, 13, 3173-3178; Clin. Cancer Res., 2013, 19, 6556-6565; Cancer Cell, 2010, 18, 185-197; Hum. Pathol., 2010, 41, 1205-1209; BMC Cancer, 2010, 10, 524; Cancer, 2012, 118, 2858-2871; Mutat. Res., 2008, 647, 21-29). Также есть сообщение, указывающее на то, что нокдаун EZH2 в клеточных линиях, полученных из этих видов рака, ингибирует рост клеток (Nature, 2002, 419, 624-629; Oncogene, 2009, 28, 843-853). Кроме того, когда EZH2 сверхэкспрессируется в незлокачественных клеточных линиях эпителиальной системы, появляются характерные фенотипы рака, такие как инвазивность или усиленная пролиферация клеток в мягкой агаризованной среде (Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2003, 100, 11606-11611).

Сообщалось, что при фолликулярной лимфоме (FL) или диффузной лимфоме фолликулярного центра с большими В-клетками (DLBCL) соматические мутации обнаруживаются в тирозине 641, аланине 677 и аланине 687 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641H, Y641C, A677G и A687V) EZH2, и за счет этих мутаций функция EZH2 усиливается, и, таким образом, уровень модификации H3K27me3 в клетке значительно увеличивается (Nat. Genet., 2010, 42, 181-185; FEBS Lett., 2011, 585, 3011-3014; Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2012, 109, 2989-2994; FEBS Lett., 2012, 586, 3448-3451). Соединения, которые специфически ингибируют ферментативную активность EZH2, ингибируют, как *in vitro*, так и *in vivo* (модель ксенотрансплантата), рост линии раковых клеток, имеющих эту соматическую мутацию в EZH2 (Nature, 2012, 492, 108-112; Nat. Chem. Biol., 2012, 8, 890-896).

Эти факты предполагают, что нокдаун EZH2 или ингибирование его ферментативной активности полезно для лечения рака, имеющего повышенную экспрессию EZH2 или соматическую мутацию в EZH2.

Несмотря на то что имеется много знаний о клеточном канцерогенезе, индуцированном EZH2, мало что было сделано для анализа взаимосвязи между EZH1 и клеточным канцерогенезом. Однако недавно было обнаружено, что общее ингибирование PRC2 подавляет прогрессирование острого миелоидного лейкоза (AML), вызванного гибридным геном MLL-AF9, но ингибирования только EZH2 недостаточно для этого подавления (Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 2012, 109, 5028-5033). Это означает, что одного только ингибирования PRC2-EZH2 недостаточно для подавления острого миелоидного лейкоза, вызванного гибридным геном MLL-AF9, и что для этого подавления необходимо одновременное ингибирование PRC2-EZH1 и PRC2-EZH2.

Авторы настоящего изобретения провели исследования соединений описанной выше концепции и в результате обнаружили, что новые производные гетеротрициклического соединения обладают ингибирующей активностью в отношении EZH1 и/или EZH2, что привело к созданию настоящего изобретения.

Описание

Техническая задача.

Целью настоящего изобретения является создание новых производных гетеротрициклического соединения, обладающих превосходной ингибирующей активностью в отношении EZH1 и/или EZH2.

Другой целью настоящего изобретения является предоставление фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество указанного соединения.

Техническое решение.

В соответствии с вариантом реализации настоящего изобретения предлагается соединение, выбранное из производных гетеротрициклического соединения следующей формулы 1, его фармацевтически приемлемая соль, его оптический изомер:



Формула 1

где R¹ представляет собой H, галоген, циано, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₆-циклоалкенил, C₆₋₁₄-арил, от 5- до 6-членный ароматический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце, или от 5- до 6-членный алифатический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце, и содержащий или не содержащий ненасыщенную связь в части его кольца;

где указанный C₆₋₁₄-арил, не замещен или замещен от 5- до 6-членным алифатическим гетероциклом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце;

где указанный от 5- до 6-членный алифатический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце и содержащий или не содержащий ненасыщенную связь в части его кольца, является незамещенным или замещенным C₁₋₆-алкилом;

L представляет собой связь или -CH₂-;

R² представляет собой 3-(диметиламино)пропил, 3-(диметиламино)циклобутил, циклопентил, 3-(диметиламино)циклопентил, циклогексил, 4-метоксициклогексил, 4-аминоциклогексил, 4-(метиламино)циклогексил, 3-(диметиламино)циклогексил, 4-(диметиламино)циклогексил, 4-(этиламино)циклогексил, 4-(этил(метил)амино)циклогексил, 4-(диэтиламино)циклогексил, 4-(пиперидин-1-ил)циклогексил, 4-(пирролидин-1-ил)циклогексил, 4-(1-гидроксипропилкарбониламино)циклогексил, тетрагидро-2H-пиранил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил, 1-(2-гидроксипропилоил)пиперидин-4-ил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил или 1-метил-1H-индол-5-ил, при этом

R³ представляет собой метил;

R³ представляет собой C₁₋₆-алкил;

R⁴ представляет собой H, галоген или C₁₋₆-алкил;

R⁵ представляет собой C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкокси;

R⁶ представляет собой C₁₋₆-алкил.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения предусмотрены фармацевтическая композиция и фармацевтический препарат для профилактики или лечения различных заболеваний, связанных с EZH1 и/или EZH2, фармацевтическая композиция и фармацевтический препарат, содержащие терапевтически эффективное количество указанного соединения.

Указанные производные гетеротрициклического соединения, представленного формулой 1, которые представлены в настоящем описании, обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении EZH1 и/или EZH2 и, таким образом, обладают противораковой активностью против рака, связанного с активностью EZH1, EZH2 или как EZH1, так и EZH2, и могут быть эффективно использованы в качестве терапевтического средства против указанного рака.

Благоприятные эффекты.

Указанные производные гетеротрициклического соединения, представленного формулой 1, которые представлены в настоящем описании, обладают превосходной ингибирующей активностью в отношении EZH1 и/или EZH2 и, таким образом, обладают противораковой активностью против рака, связанного с активностью EZH1, EZH2 или как EZH1, так и EZH2, и могут быть эффективно использованы в качестве терапевтического средства против указанного рака.

Варианты осуществления настоящего изобретения.

Определения, перечисленные ниже, являются определениями различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения применяются во всем этом описании индивиду-

ально или как часть охватывающих их терминов, если не указано иное.

Термин "галоген", использованный в настоящем описании, относится к фтору, хлору, бром или йоду, если не указано иное.

Термин "гидроксил", использованный в настоящем описании, относится к -ОН группе, если не указано иное.

Термин "алкил", использованный в настоящем описании, относится к насыщенным линейным или разветвленным углеводородным радикалам, представленным формулой C_nH_{2n+1} , если не указано иное. В частности, термин "алкил" относится к насыщенным линейным или разветвленным углеводородным радикалам, каждый из которых содержит от 1 до 6, от 1 до 8, от 1 до 10 или от 1 до 20 атомов углерода. Примеры этих радикалов включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, неопентил, н-гексил, гептил и октальный радикалы, но не ограничиваются ими. Например, термин " C_{1-6} -алкил", использованный в настоящем описании относится к линейному или разветвленному углеводородному радикалу, содержащему от 1 до 6 атомов углерода, если не указано иное. Их примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил и т.п., но не ограничиваются ими.

Термин "алкенил", использованный в настоящем описании, если не указано иное, относится к одновалентной группе, полученной из ненасыщенной линейной или разветвленной углеводородной группы, имеющей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. В частности, термин "алкенил" относится к ненасыщенным линейным или разветвленным одновалентным радикалам, каждый из которых имеет от 2 до 6, от 2 до 8, от 2 до 10 или от 2 до 20 атомов углерода. Их примеры включают этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил и октенил, но не ограничиваются ими.

Термин "алкинил", использованный в настоящем описании, если не указано иное, относится к одновалентной группе, полученной из ненасыщенной линейной или разветвленной углеводородной группы, имеющей по крайней мере одну тройную связь углерод-углерод.

Термин "алкокси", использованный в настоящем описании, если не указано иное, относится к одновалентному кислородному радикалу, представленному формулой OC_nH_{2n+1} , который содержит от 1 до 6, от 1 до 8, от 1 до 10 или от 1 до 20 атомов углерода, и является производным от насыщенной линейной или разветвленной углеводородной группы. Например, " C_{1-6} -алкокси" относится к кислородному радикалу, имеющему линейный или разветвленный углеводородный радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода, если не указано иное. Их примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси, гексокси и т.п., но не ограничиваются ими. Термин "циклоалкил", использованный в настоящем описании, если не указано иное, относится к одновалентной группе, полученной из насыщенного моноциклического или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольцевого соединения. Например, термин " C_{3-7} -циклоалкил", использованный в настоящем описании, если не указано иное, относится к моноциклической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной функциональной группе, содержащей от 3 до 7 атомов углерода. Примеры насыщенного циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п., но не ограничиваются ими.

Термин "гетероцикл", использованный в настоящем описании, если не указано иное, относится к от 3- до 7-членной моноциклической одновалентной группе, имеющей от 1 до 3 гетероатомов или функциональных групп, выбранных из N, O, S, SO и SO_2 . Их примеры включают оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидро-2Н-пиран-4-ил, тетрагидро-2Н-пиран-3-ил, оксепан-4-ил, оксепан-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 1,1-диоксид-тиоморфолин-4-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-3-ил, азетидин-1-ил, азетидин-3-ил, азиридин-1-ил, азепан-1-ил, азепан-3-ил, азепан-4-ил, но не ограничиваются ими.

Термин "арил", использованный в настоящем описании, если не указано иное, относится к моно- или полициклической карбоциклической кольцевой системе, содержащей от 6 до 14 атомов углерода и имеющей одно или несколько конденсированных или неконденсированных ароматических колец. Примеры арила включают фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инденил, андраценил и т.п., но не ограничиваются ими.

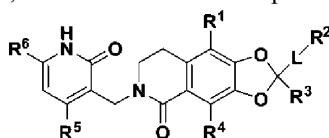
Термин "гетероарил", использованный в настоящем описании, если не указано иное, относится к от 5- до 12-членной (предпочтительно от 5- до 7-членной) моноциклической или бициклической или высшей ароматической группе, содержащей по меньшей мере один, например от 1 до 4, предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, N и S. Примеры моноциклического гетероарила включают тиазол, оксазол, тиофенил, фуранил, пирролил, имидазол, изоксазол, пиразол, триазол, тиадиазол, тетразол, оксадиазол, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и аналогичные им группы, но не ограничиваются ими. Примеры бициклического гетероарила включают индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензтиадиол, бензтиадиазол, бензтриазол, хинолин, изохинолин, пуринил, фуropyридинил и аналогичные им группы, но не ограничиваются ими. Используемый в настоящем описании термин "ферментативная активность EZH1 и/или EZH2" означает ферментативную активность EZH1 и/или EZH2, которая вводит метильную группу в лизин 27 гистона H3, а термин "повышенная экспрессия EZH1 и/или EZH2" означает, что уро-

вень экспрессии белка EZH1 и/или белка EZH2 повышен посредством усиления транскрипционной активности гена, улучшения трансляции, ингибирования деградации белка, улучшения стабилизации белка или подобным им способом.

Использованное в настоящем описании выражение "мутация находится в EZH1 и/или EZH2" означает, что мутация находится в последовательности нуклеотидов и/или последовательности аминокислот EZH1 и/или EZH2. Например, соматические мутации существуют в тирозине 641, аланине 677, аланине 687 белка EZH2 (Y641F, Y641N, Y641S, Y641C, A677G и A687V).

В дальнейшем настоящее изобретение будет описано более подробно. Настоящее изобретение относится к новым производным гетеротрициклического соединения следующей формулы 1 и их применению, а более конкретно к новым производным гетеротрициклического соединения, обладающим ингибирующей активностью в отношении активности EZH1 (энхансера гомолога 1 Zeste) и/или EZH2 (энхансера гомолога 2 Zeste), их фармацевтически приемлемым солям или фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения.

В частности, в соответствии с вариантом осуществления настоящего изобретения предоставляется соединение, выбранное среди производных гетеротрициклического соединения следующей формулы 1, его фармацевтически приемлемая соль, его оптический изомер:



Формула 1

при этом R^1 представляет собой H, галоген, циано, C_{1-6} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-6} -алкенил, C_{2-6} -алкинил, C_{3-6} -циклоалкенил, C_{6-14} -арил, от 5- до 6-членный ароматический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце, или от 5- до 6-членный алифатический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце, и содержащий или не содержащий ненасыщенную связь в части его кольца;

где указанный C_{6-14} -арил не замещен или замещен от 5 до 6-членным алифатическим гетероциклом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце;

где указанный от 5- до 6-членный алифатический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце, и содержащий или не содержащий ненасыщенную связь в части его кольца является незамещенным или замещенным C_{1-6} -алкилом;

L представляет собой связь или $-CH_2-$;

R^2 представляет собой 3-(диметиламино)пропил, 3-(диметиламино)циклобутил, циклопентил, 3-(диметиламино)циклопентил, циклогексил, 4-метоксициклогексил, 4-аминоциклогексил, 4-(метиламино)циклогексил, 3-(диметиламино)циклогексил, 4-(диметиламино)циклогексил, 4-(этиламино)циклогексил, 4-(этил(метил)амино)циклогексил, 4-(диэтиламино)циклогексил, 4-(пиперидин-1-ил)циклогексил, 4-(пирролидин-1-ил)циклогексил, 4-(1-гидроксипропилкарбониламино)циклогексил, тетрагидро-2Н-пиранил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил, 1-(2-гидроксипропилоил)пиперидин-4-ил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил или 1-метил-1Н-индол-5-ил, при этом

R^3 представляет собой метил;

R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил;

R^4 представляет собой H, галоген или C_{1-6} -алкил;

R^5 представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{1-6} -алкокси;

R^6 представляет собой C_{1-6} -алкил.

Предпочтительно указанным соединением, выбранным из производных гетеротрициклического соединения формулы 1 в соответствии с настоящим изобретением, его фармацевтически приемлемой солью, его оптическим изомером может быть соединение, в котором R^1 представляет собой H, галоген, циано, метил, этил, циклопропил, винил, этинил, фенил, изопропенил, изопропил, циклопентенил, циклопентил, циклогексенил, циклогексил, фуранил, пиридин, пиразолил, дигидропиранил или тиазолил.

Предпочтительно указанным соединением, выбранным из производных гетеротрициклического соединения формулы 1 в соответствии с настоящим изобретением, его фармацевтически приемлемой солью, его оптическим изомером может быть соединение, в котором R^1 представляет собой H, циано, хлор, бром, метил, этил, изопропил, винил, этинил, проп-1-ен-2-ил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил, циклогексенил, фенил, 4-(морфолин-4-илметил)фенил, 3,6-дигидро-2Н-пиранил, фуранил, тиазолил, 1-метил-1Н-пиразол-4-ил или пиридинил.

В дополнение предпочтительные примеры соединения формулы 1 в соответствии с настоящим изобретением включают, но не ограничиваются ими,

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 9-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиазол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он; и
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-9-карбонитрил.

В настоящем изобретении способ получения соединения, представленного формулой 1, не ограничивается каким-либо образом, но соединение, представленное формулой 1, может быть синтезировано, например, посредством способа получения, показанного на следующей схеме реакции 1:

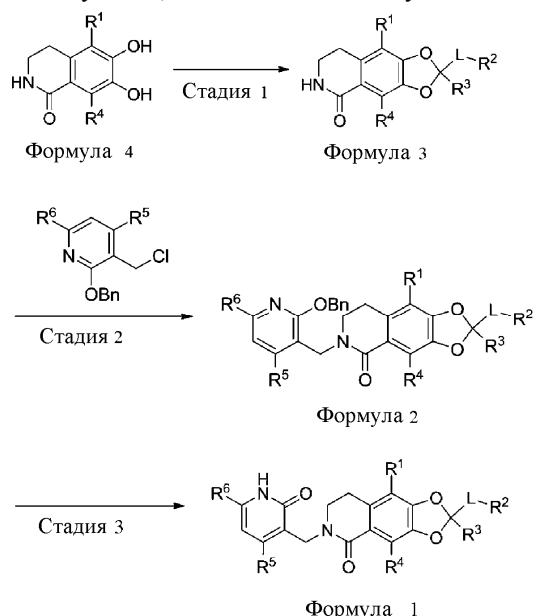


Схема реакции 1

при этом каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и R^6 представляет собой радикал, описанный выше в отношении формулы 1.

Реакция кетализации стадии 1 в схеме реакции 1 может быть проведена в условиях, описанных в Ming Li и др., J. Org. Chem., 2008, 73, 8658-8660. Стадия 1 представляет собой стадию получения соединения формулы 3 путем перемешивания соединения формулы 4 вместе с равным или избыточным количеством производных ацетилена в растворителе, инертном по отношению к реакции, в присутствии от 0,01 до 0,3 эквивалентов Ru катализатора в условиях нагревания в течение от 1 до 24 ч. Реакция конденсации на стадии 2 представляет собой процесс получения соединения формулы 2 путем перемешивания соединения формулы 3 вместе с равным или избыточным количеством соответствующего алкилгалогенида в растворителе, инертном по отношению к реакции, в присутствии основания, такого как третбутоксид калия при низких температурах в течение от 1 до 24 ч. Реакция снятия защиты на стадии 3 представляет собой процесс получения соединения формулы 1 путем перемешивания соединения формулы 2, содержащего бензильную группу, в растворителе, инертном по отношению к реакции, в присутствии кислоты в условиях охлаждения или нагревания в течение от 0,5 до 24 ч. Указанные соединения в соответствии с настоящим изобретением также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли. Такие фармацевтически приемлемые соли не ограничиваются каким-либо образом при условии, что они представляют собой соли, образованные с кислотой, которая образует нетоксичную кислотно-аддитивную соль, обеспечивающую фармацевтически приемлемый анион. Примеры солей включают кислотно-аддитивные соли, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота, иодистоводородная кислота и т.п.; органическими карбоновыми кислотами, такими как винная кислота, муравьиная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота, глюконовая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота и т.п.; или сульфоновыми кислотами, такими как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, нафталинсульфоновая кислота и т.п.

Между тем соединения в соответствии с настоящим изобретением могут иметь асимметричный углеродный центр и, таким образом, могут существовать в виде изомеров R или S, рацемических соединений, диастереомерных смесей или отдельных диастереомеров, и все эти изомеры и смеси включены в объем настоящего изобретения.

В соответствии с другим вариантом осуществления настоящего изобретения предоставляется фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из соединений формулы 1, и его фармацевтически приемлемой соли.

Фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению полезна для предотвращения или лечения различных заболеваний, связанных с EZH1 и/или EZH2, поскольку содержащееся в ней соединение формулы 1 ингибирует активность EZH1 и/или EZH2.

Согласно другому варианту осуществления настоящего изобретения указанная фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для профилактики или лечения рака или опухолей, которые можно лечить путем ингибирования ферментативной активности EZH1 и/или EZH2. Согласно еще одному варианту осуществления настоящего изобретения предоставляется фармацевтический препарат, содержащий указанную фармацевтическую композицию.

Фармацевтический препарат согласно настоящему изобретению может быть в различных пероральных лекарственных формах, таких как таблетки, пилюли, порошки, капсулы, сиропы или эмульсии, или парентеральных лекарственных формах для внутримышечного, внутривенного или подкожного введения, таких как инъекции, и может, кроме того, быть в виде пероральной лекарственной формы. Кроме того, указанный фармацевтический препарат может быть получен обычным способом путем добавления обычной нетоксичной фармацевтически приемлемой добавки, например, по меньшей мере одной выбранной из группы, состоящей из носителей, адъювантов и наполнителей, в дополнение к активному компоненту.

Наполнители, которые можно использовать в фармацевтическом препарате согласно настоящему раскрытию, включают подсластители, связующие, солиubilизаторы, добавки, способствующие растворению, смачивающие агенты, эмульгаторы, изотонические агенты, адсорбенты, дезинтегранты, антиоксиданты, консерванты, смазывающие вещества, наполнители, ароматизаторы и т.д., но не ограничиваются ими. Например, в качестве вспомогательных веществ можно использовать лактозу, декстрозу, сахарозу, маннит, сорбит, целлюлозу, глицин, диоксид кремния, алюмосиликат магния, крахмал, желатин, трагакантовую камедь, аргиновую кислоту, альгинат натрия, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, воду, этанол, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, хлорид натрия, хлорид кальция, апельсиновую эссенцию, клубничную эссенцию, ванильный ароматизатор и т.д.

Когда фармацевтический препарат согласно настоящему изобретению находится в пероральной лекарственной форме, примеры носителя, который используется в этом случае, включают целлюлозу, силикат кальция, кукурузный крахмал, лактозу, сахарозу, декстрозу, фосфат кальция, стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, желатин, тальк и т.п., но не ограничиваются ими. Когда фармацевтический препарат согласно настоящему изобретению находится в форме инъекции, примеры носителя включают воду, физиологический раствор, водный раствор глюкозы, водный раствор псевдосахара, спирт, глицерин, эфир, масло, жирную кислоту, сложный эфир жирной кислоты, глицерид и т.д., но не ограничиваются ими. Чтобы использовать соединение в соответствии с настоящим изобретением в качестве фармацевтического агента, его выполняют в форме фармацевтического препарата, который помимо активного ингредиента для перорального или парентерального введения содержит подходящие фармацевтические, органические или неорганические инертные вещества в виде среды для содержания активного ингредиента, например, воду, желатин, гуммиарабик, лактозу, крахмал, растительное масло, полиалкиленгликоль и т.д. Указанный фармацевтический препарат может быть выполнен в твердой форме, например, в виде таблеток, таблеток с покрытием, суппозиториях или капсул, или в жидкой форме, например, в виде растворов, суспензий или эмульсий. Кроме того, фармацевтический препарат необязательно содержит адъюванты, такие как консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты или эмульгаторы; соли для изменения осмотического давления или буферы.

Для парентерального введения особенно подходят растворы или суспензии для инъекций.

В качестве систем-носителей также могут использоваться поверхностно-активные адъюванты, такие как соли желчных кислот или фосфолипиды животного или растительного происхождения, а также их смеси и также липосомы или их компоненты.

Для перорального введения в особенности подходят таблетки, таблетки с оболочкой или капсулы, покрытые оболочкой, содержащие тальк и/или углеводородные носители или связующие, например, лактозу, кукурузный или картофельный крахмал. Указанное введение также можно проводить в жидкой форме, например, в виде сока, в который добавлен подсластитель. Кроме того, дозировка соединения формулы 1 в соответствии с настоящим изобретением для человеческого организма обычно находится в диапазоне от 0,1 до 2000 мг/день для взрослого пациента с массой тела 70 кг. Соединение в соответствии с настоящим изобретением можно вводить один или несколько раз в день. Однако указанная выше дозировка может варьироваться в зависимости от состояния здоровья пациента, возраста, веса и пола, лекарственной формы и тяжести заболевания и, соответственно, объем настоящего изобретения не ограничи-

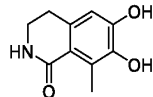
вается описанной выше дозировкой.

В дальнейшем настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылкой на следующие примеры изготовления и примеры, но эти примеры являются просто иллюстрацией настоящего изобретения, и объем настоящего изобретения не ограничивается ими.

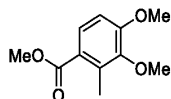
Примеры

Примеры синтеза интермедиатов.

Интермедиат 1. 6,7-Дигидроксид-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он.

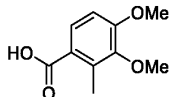


Стадия 1. Получение метил 3,4-диметокси-2-метилбензоат.



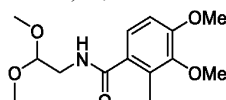
Метил-3,4-дигидрокси-2-метилбензоат (5,0 г, 27,4 ммоль) растворяли в ацетоне (50 мл), а затем к нему последовательно добавляли карбонат калия (18,9 г, 137,0 ммоль) и йодметан (5,1 мл, 82,3 ммоль). После окончания добавления, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Продукты реакции разбавляли дихлорметаном и водой и органический слой отделяли. Отделенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии (5,4 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2. Получение 3,4-диметокси-2-метилбензойной кислоты.



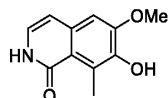
Метил-3,4-диметокси-2-метилбензоат (5,4 г, 27,4 ммоль), синтезированный на стадии 1, описанной выше, добавляли к смеси метанол/вода (1/1, 54 мл), а затем к ним добавляли гидроксид натрия (3,3 г, 82,2 ммоль). После окончания добавления полученную смесь нагревали и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После окончания реакции, реакцию смесь охлаждали до низкой температуры, а затем подкисляли до pH примерно 1 с использованием 6,0 N водной соляной кислоты. Полученный осадок перемешивали при низкой температуре в течение 1 ч, собирали фильтрованием, промывали водой и высушивали с получением соединения, указанного в названии (5,4 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 3. Получение N-(2,2-диметоксиэтил)-3,4-диметокси-2-метилбензамида.



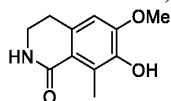
3,4-Диметокси-2-метилбензойную кислоту (5,4 г, 27,4 ммоль), синтезированную на стадии 2, описанной выше, растворяли в N,N-диметилформамиде (54 мл), а затем к ним последовательно добавляли 1-гидроксибензотриазол (4,8 г, 35,6 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (6,8 г, 35,6 ммоль) и триэтиламин (5 мл, 35,6 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. К ним по каплям в течение примерно 5 мин добавляли смесь ацетиальдегид диметилацетата (3,9 мл, 35,6 ммоль) и триэтиламина (5 мл, 35,6 ммоль), а затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Продукты реакции разбавляли дихлорметаном и водой и органический слой отделяли. Отделенный органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии (7,8 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 4. Получение 7-гидрокси-6-метокси-8-метилизохинолин-1(2H)-она.



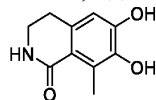
N-(2,2-диметоксиэтил)-3,4-диметокси-2-метилбензамид (7,8 г, 27,4 ммоль), синтезированный на стадии 3, описанной выше, добавляли к концентрированной серной кислоте (35 мл), а затем нагревали до 60°C с последующим перемешиванием в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали в ледяную воду, а затем перемешивали в течение 30 мин. Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали избытком воды и высушивали с получением соединения, указанного в названии (5,7 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 5. Получение 7-гидрокси-6-метокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.



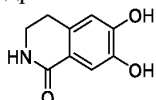
7-Гидрокси-6-метокси-8-метилизохинолин-1(2H)-он (5,7 г, 27,4 ммоль), синтезированный на стадии 4, описанной выше, и 10% палладий/углерод (2,7 г) добавляли к смеси метанола/этанола (1/1, 57 мл), а затем присоединяли баллон с водородом. Реакционную смесь нагревали до 60°C, перемешивали в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали через целит, а затем подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученный продукт перемешивали в дихлорметане, собирали фильтрованием, промывали дихлорметаном и высушивали с получением соединения, указанного в названии (3,39 г).

Стадия 6. Получение 6,7-дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.



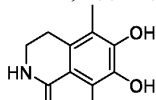
7-Гидрокси-6-метокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (100 мг, 0,482 ммоль), синтезированный на стадии 5, описанной выше, добавляли к дихлорметану (2 мл) в атмосфере азота, а затем реакционную смесь охлаждали до 0°C. К ним добавляли трибромид бора (1 мл, 0,96 ммоль, 1 М раствор в дихлорметане), а затем полученную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Ледяную воду добавляли к реакционной смеси и полученный осадок перемешивали в течение 1 ч, собирали фильтрованием, промывали избытком воды и дихлорметана и высушивали с получением соединения, указанного в названии (53 мг).

Интермедиат 2. 6,7-Дигидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он.

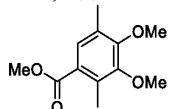


Ту же реакцию, что и на стадии 6 получения интермедиата 1 осуществляли с использованием 6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (500 мг, 15,6 ммоль), синтезированного в соответствии с методом, описанном в Asian Journal of Organic Chemistry, 5(2), 287-292, 2016, и полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии (190 мг).

Интермедиат 3. 6,7-Дигидрокси-5,8-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он.

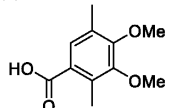


Стадия 1. Получение метил-3,4-диметокси-2,5-диметилбензоата.



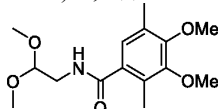
Соединение (2,3 г), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 1 получения интермедиата 1, за исключением того, что метил-3,4-дигидрокси-2,5-диметилбензоат (2,0 г, 10,1 ммоль) использовали вместо метил-3,4-дигидрокси-2-метилбензоата.

Стадия 2. Получение 3,4-диметокси-2,5-диметилбензойной кислоты.



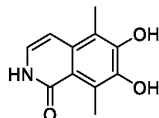
Соединение (2,1 г), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 2 получения интермедиата 1 с использованием метил-3,4-диметокси-2,5-диметилбензоата (2,3 г, 10,1 ммоль), синтезированного на стадии 1, описанной выше.

Стадия 3. Получение N-(2,2-диметоксиэтил)-3,4-диметокси-2,5-диметилбензамида.



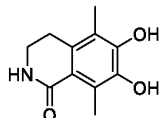
Соединение (3,0 г), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 3 получения интермедиата 1 с использованием 3,4-диметокси-2,5-диметилбензойной кислоты (2,1 г, 10,1 ммоль), синтезированной на стадии 2, описанной выше.

Стадия 4. Получение 6,7-дигидрокси-5,8-диметилизохинолин-1(2H)-она.



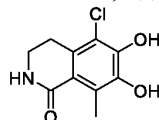
Соединение (1,8 г), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 4 получения интермедиата 1 в течение 24 ч с использованием N-(2,2-диметоксиэтил)-3,4-диметокси-2,5-диметилбензамида (3,0 г, 10,1 ммоль), синтезированного на стадии 3, описанной выше.

Стадия 5. Получение 6,7-дигидрокси-5,8-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.

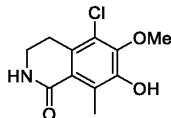


Соединение (780 мг), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 5 получения интермедиата 1 в течение 48 ч с использованием 6,7-дигидрокси-5,8-диметилизохинолин-1(2H)-она (1,8 г, 8,8 ммоль), синтезированного на стадии 4, описанной выше.

Интермедиат 4. 5-Хлор-6,7-дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он.

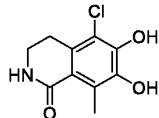


Стадия 1. Получение 5-хлор-7-гидрокси-6-метокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.



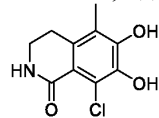
7-Гидрокси-6-метокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (938 мг, 4,53 ммоль), синтезированный на стадии 5 получения интермедиата 1, растворяли в уксусной кислоте (20 мл) и к ним добавляли N-хлорсукцинимид (1,2 г, 9,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с использованием 20% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем и полученное вещество перемешивали в диэтиловом эфире в течение 1 ч. Полученный осадок отфильтровывали и промывали с получением соединения, указанного в названии (380 мг).

Стадия 2. Получение 5-хлор-6,7-дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.

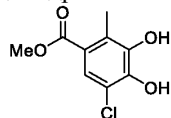


Соединение (293 мг), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 6 получения интермедиата 1 с использованием 5-хлор-7-гидрокси-6-метокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она (377 мг, 1,56 ммоль), синтезированного на стадии 1, описанной выше.

Интермедиат 5. 8-Хлор-6,7-дигидрокси-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он.

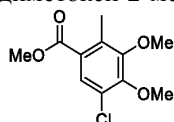


Стадия 1. Получение метил-5-хлор-3,4-дигидрокси-2-метилбензоата.



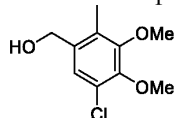
Метил-3,4-дигидрокси-2-метилбензоат (2,0 г, 10,98 ммоль) растворяли в этилацетате (44 мл) и к ним добавляли N-хлорсукцинимид (2,2 г, 16,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и к ним добавляли п-анизол (1,2 мл, 10,98 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 15 мин реакционную смесь отделяли с использованием этилацетата. Органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия, а затем подвергали перегонке при пониженном давлении. К полученному веществу добавляли дихлорметан (5 мл) с последующим перемешиванием в течение 30 мин. Затем указанный раствор отфильтровывали с получением соединения, указанного в названии (1,1 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 2. Получение метил-5-хлор-3,4-диметокси-2-метилбензоата.



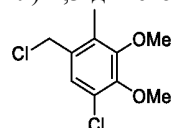
Соединение (2,6 г), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 1 получения интермедиата 1, за исключением того, что метил-5-хлор-3,4-дигидрокси-2-метилбензоат (2,3 г, 10,59 ммоль), синтезированный на стадии 1, описанной выше, использовали вместо метил-3,4-дигидрокси-2-метилбензоата.

Стадия 3. Получение (5-хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)метанола.



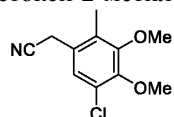
Метил-5-хлор-3,4-диметокси-2-метилбензоат (2,6 г, 10,63 ммоль), синтезированный на стадии 2, описанной выше, растворяли в тетрагидрофуране (26 мл), осуществляли замещение газа аргоном с последующим охлаждением до 0°C. LiAlH₄ (403 мг, 10,63 ммоль) добавляли к реакционной смеси с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 1 ч. Продукты реакции охлаждали до 0°C и по каплям добавляли к ним избыток воды и 15% водной раствор гидроксида натрия (2,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч реакционную смесь отфильтровывали через целит. Полученное вещество отделяли с помощью этилацетата, высушивали с использованием безводного сульфата натрия, а затем подвергали перегонке при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии (2,3 г).

Стадия 4. Получение 1-хлор-5-(хлорметил)-2,3-диметокси-4-метилбензола.



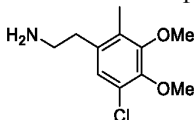
(5-Хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)метанол (2,1 г, 9,69 ммоль), синтезированный на стадии 3, описанной выше, растворяли в этилацетате (50 мл) и охлаждали до 0°C. Тионилхлорид (1,1 мл, 14,53 ммоль) добавляли по каплям к реакционной смеси с последующим перемешиванием при 0°C в течение 1 ч. Избыток воды добавляли по каплям к продуктам реакции с последующей экстракцией с помощью этилацетата. Полученный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии (2,3 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 5. Получение 2-(5-хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)ацетонитрила.



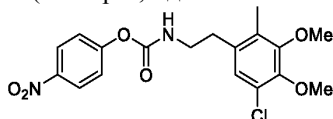
1-Хлор-5-(хлорметил)-2,3-диметокси-4-метилбензол (2,3 г, 9,78 ммоль), синтезированный на стадии 4, описанной выше, растворяли в диметилсульфоксиде (23 мл), а затем к ним при комнатной температуре добавляли цианид натрия (576 мг, 11,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем избыток воды добавляли по каплям к продуктам реакции с последующей экстракцией с помощью этилацетата. Полученный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии (2,2 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 6. Получение 2-(5-хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)этан-1-амина.



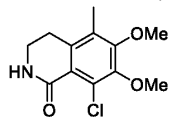
2-(5-Хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)ацетонитрил (2,2 г, 9,75 ммоль), синтезированный на стадии 5, описанной выше, и избыточное количество никеля Ренея растворяли в этилацетате (45 мл), а затем присоединяли баллон с водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, отфильтровывали через целит и подвергали перегонке при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии (2,0 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

Стадия 7. Получение 4-нитрофенил(5-хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)карбамата.



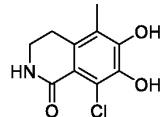
2-(5-Хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)этан-1-амин (2,0 г, 8,71 ммоль), синтезированный на стадии 6, описанной выше, и карбонат натрия (2,77 г, 26,12 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтане (40 мл) и к ним добавляли 4-нитрофенилхлороформат (2,63 г, 13,06 ммоль). После этого реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, избыток воды добавляли по каплям к продуктам реакции с последующей экстракцией дихлорметаном. Полученный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии (3,0 г).

Стадия 8. Получение 8-хлор-6,7-диметокси-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.



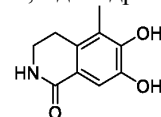
4-Нитрофенил(5-хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)карбамат (3,0 г, 7,60 ммоль), синтезированный на стадии 7, описанной выше, растворяли в 1,2-дихлорэтане (50 мл), а затем охлаждали до 0°C. Трифлатную кислоту (7,3 мл, 81,1 ммоль) медленно добавляли по каплям к реакционной смеси с последующим перемешиванием при 70°C в течение 2 ч. Продукты реакции охлаждали до комнатной температуры, а затем медленно добавляли по каплям в избыток ледяной воды и перемешивали в течение 1 ч до полного таяния льда. Органический слой, полученный экстракцией дихлорметаном, нейтрализовали с помощью 2 N водного раствора гидроксида натрия. Органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии (1,6 г).

Стадия 9. Получение 8-хлор-6,7-дигидрокси-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.



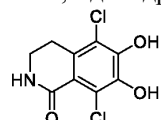
Соединение (1,2 г), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 6 получения интермедиата 1, за исключением того, что 8-хлор-6,7-диметокси-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (1,6 г, 6,14 ммоль), синтезированный на стадии 8, описанной выше, использовали вместо 7-гидрокси-6-метокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она.

Интермедиат 6. 6,7-Дигидрокси-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он.



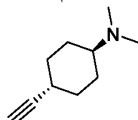
Соединение, указанное в названии (220 мг), получали путем осуществления тех же реакций, что и на от стадии 1 до стадии 9 получения интермедиата 5, за исключением того, что 3,4-диметокси-2-метилбензойную кислоту (5,3 г, 27,01 ммоль) использовали вместо метил-5-хлор-3,4-диметокси-2-метилбензоата на стадии 3 получения интермедиата 5.

Интермедиат 7. 5,8-Дихлор-6,7-дигидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он.

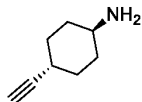


3,4-Дигидробензойную кислоту (10,0 г, 64,88 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (44 мл) и к ним добавляли сульфурилхлорид (12,6 мл, 155,72 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C, а затем перемешивали в течение ночи. После этого реакционную смесь охлаждали до 0°C, полученный осадок отфильтровывали и перекристаллизовывали из растворителя этилацетат/гексан с получением 2,5-дихлор-3,4-дигидробензойной кислоты (4,2 г). Соединение, указанное в названии (55 мг), получали путем осуществления тех же реакций, что и на от стадии 1 до стадии 9 получения интермедиата 5, за исключением того, что описанную выше синтезированную 2,5-дихлор-3,4-дигидробензойную кислоту (4,2 г, 18,92 ммоль) использовали вместо метил-3,4-дигидрокси-2-метилбензоата на стадии 2 получения интермедиата 5.

Интермедиат 8. Транс-4-этинил-N,N-диметилциклогексан-1-амин.

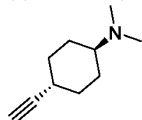


Стадия 1. Получение транс-4-этинилциклогексан-1-амина.



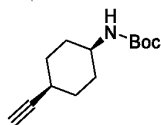
Трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамат (2,5 г, 11,2 ммоль) добавляли к метанолу (25 мл), а затем к ним добавляли раствор 4 М соляной кислоты-1,4-диоксана (24 мл, 95,2 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 2 ч. После окончания реакции реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с использованием 20% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии, (1,3 г).

Стадия 2. Получение транс-4-этинил-N,N-диметилциклогексан-1-амина.



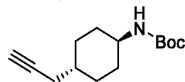
Транс-4-этинилциклогексан-1-амин (1,3 г, 10,6 ммоль), синтезированный на стадии 1, описанной выше, добавляли к метанолу (110 мл) и к ним добавляли 37% водный раствор формальдегида (1,8 мл, 23,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, а затем к ним добавляли триацетоксиборгидрид натрия (11,9 г, 56,0 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 8 ч. После окончания реакции реакционную смесь нейтрализовали 1 М водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали с использованием 20% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (1,4 г).

Интермедиат 9. Трет-бутил-(цис-4-этинилциклогексил)карбамат.



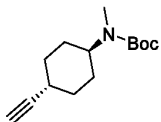
Трет-бутил-(цис-4-формилциклогексил)карбамат (800 мг, 3,52 ммоль) добавляли к метанолу (14 мл) и к ним добавляли карбонат калия (967 мг, 7,04 ммоль) и диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (0,94 мл, 3,52 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. К полученному веществу добавляли этилацетат с последующей промывкой насыщенным солевым раствором. Полученный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (735 мг).

Интермедиат 10. Трет-бутил-(цис-4-этинилциклогексил)карбамат.



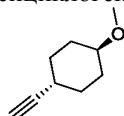
Соединение, указанное в названии (720 мг), получали путем осуществления тех же реакций, что и при получении интермедиата 9, за исключением того, что трет-бутил-(транс-4-(2-оксоэтил)циклогексил)карбамат (1 г, 4,1 ммоль) использовали вместо трет-бутил-(цис-4-формилциклогексил)карбамата.

Интермедиат 11. Трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)(метил)карбамат.



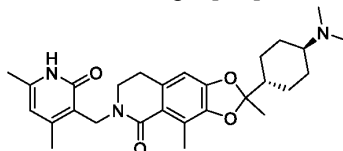
Трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамат (1,0 г, 4,48 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (4 мл). После замещения газа аргоном, к реакционной смеси добавляли гидрид натрия (60%) (0,54 г, 13,44 ммоль) при 0°C с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 30 мин, а затем к реакционной смеси при 0°C медленно добавляли метилйодид (2,8 мл, 44,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и к полученному веществу добавляли дихлорметан для отделения органического слоя. Полученный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (0,55 г).

Интермедиат 12. Транс-1-этинил-4-метоксициклогексан.



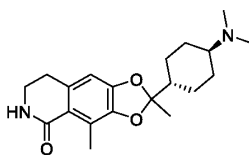
Соединение (250 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и при получении интермедиата 11, за исключением того, что транс-4-этинилциклогексан-1-ол (300 мг, 2,42 ммоль) использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата.

Пример синтеза 1. 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он.



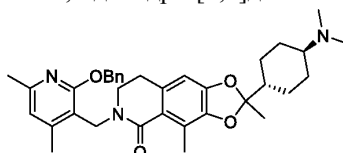
Соединение 1

Стадия 1. Получение 2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она.



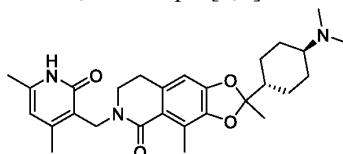
6,7-Дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (61 мг, 0,3 ммоль, интермедиат 1), $Ru_3(CO)_{12}$ (5 мг, 0,008 ммоль) и ViruPhos (12 мг, 0,02 ммоль) добавляли к 1,4-диоксану (1 мл) и осуществляли замещение газа аргоном с последующим кипячением с обратным холодильником при 120°C в течение 10 мин. Раствор транс-4-этинил-N,N-диметилциклогексан-1-амина (95 мг, 0,6 ммоль, интермедиат 8), растворенного в 1,4-диоксане (0,3 мл), по каплям добавляли к ним, а затем полученную смесь кипятили с обратным холодильником при 120°C в течение 36 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии (24 мг).

Стадия 2. Получение 6-((2-(бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она.



2-(Транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (24 мг, 0,07 ммоль), синтезированный на стадии 1, описанной выше, добавляли к N,N-диметилформамиду (0,7 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, а затем к ним по каплям добавляли 1,0 М трет-бутоксид калия (90 мкл, 0,09 ммоль) с последующим перемешиванием в течение 5 мин. 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-4,6-диметилпиридин (24 мг, 0,09 ммоль), синтезированный в соответствии с методом, описанном в WO 2014097041, растворяли в N,N-диметилформамиде (0,3 мл) и добавляли к полученной смеси с последующим перемешиванием при 0°C в течение 1 ч. После окончания реакции раствор хлорида аммония добавляли к реакционной смеси с последующей экстракцией с использованием 10% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (20 мг).

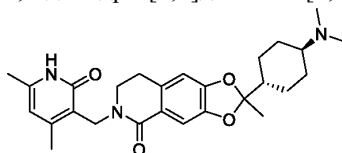
Стадия 3. Получение 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она.



6-((2-(Бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (20 мг, 0,03 ммоль), синтезированный на стадии 2, описанной выше, добавляли к дихлорметану (0,5 мл). 4 М раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (0,2 мл, 0,8 ммоль) добавляли к реакционной смеси с последующим перемешиванием при

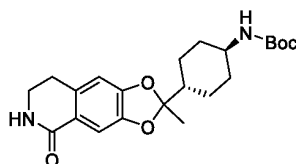
комнатной температуре в течение 3 ч. После окончания реакции, реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с использованием 20% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (9 мг).

Пример синтеза 2. 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он.



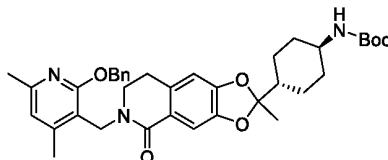
Соединение 2

Стадия 1. Получение трет-бутил(транс-4-(2-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло [4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата.



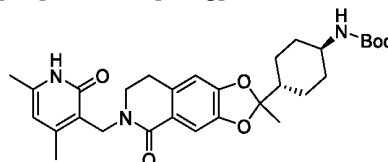
6,7-Дигидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (190 мг, 1,06 ммоль, интермедиат 2), трет-бутил(транс-4-этилилциклогексил)карбамат (355 мг, 1,59 ммоль), $Ru_3(CO)_{12}$ (34 мг, 0,05 ммоль) и *VirPhos* (81 мг, 0,16 ммоль) последовательно добавляли к 1,4-диоксану (9,5 мл) и осуществляли замещение газа аргоном с последующим кипячением с обратным холодильником при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии (320 мг).

Стадия 2. Получение трет-бутил(транс-4-(6-((2-(бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата.



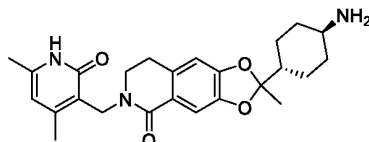
Соединение (225 мг), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 2 примера синтеза 1, за исключением того, что трет-бутил(транс-4-(2-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат (320 мг, 0,77 ммоль), синтезированный на стадии 1, описанной выше, использовали вместо 2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она.

Стадия 3. Получение трет-бутил(транс-4-(6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата.



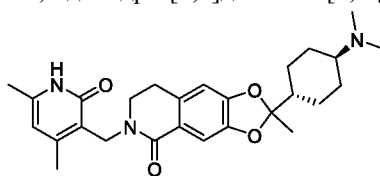
Трет-бутил(транс-4-(6-((2-(бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат (225 мг, 0,36 ммоль), синтезированный на стадии 2, описанной выше, и 10% палладий/углерод (25 мг) добавляли к метанолу (5 мл), а затем присоединяли баллон с водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, отфильтровывали через целит и подвергали перегонке при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии (212 мг).

Стадия 4. Получение 2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она.



Трет-бутил(транс-4-(6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат (200 мг, 0,37 ммоль), синтезированный на Стадии 3, описанной выше, и 4 М раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (2 мл) последовательно добавляли к метанолу (5 мл), а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После окончания реакции, реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с использованием 20% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении и полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (182 мг).

Стадия 5. 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он.



Соединение 3

2-(Транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (160 мг, 0,37 ммоль), синтезированный на стадии 4, описанной выше, и 37% водный раствор формальдегида (67 мкл, 0,8 ммоль) последовательно добавляли к метанолу (4 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляли к ним триацетоксиборгидрид натрия (388 мг, 1,83 ммоль) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 8 ч. После окончания реакции реакционную смесь нейтрализовали бикарбонатом натрия и экстрагировали с использованием 20% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (112 мг).

Пример синтеза 3. 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 3).

Соединение (30 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 2, за исключением того, что 6,7-дигидрокси-5-метил-дигидроизохинолин-1(2H)-он (интермедиат 6) использовали вместо 6,7-дигидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она на стадии 1 примера синтеза 2.

Пример синтеза 4. 4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 4).

Соединение (160 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 2, за исключением того, что 8-хлор-6,7-дигидрокси-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он.

Интермедиат 5 использовали вместо 6,7-дигидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она на стадии 1 примера синтеза 2.

Пример синтеза 5. Получение 4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она, изомеры А и В (соединение 5 и соединение 6).

4-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 4), синтезированный в примере синтеза 4, разделяли на энантиомеры в следующих условиях. Абсолютную стереохимию каждого изомера не определяли.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 4,6×250 мм, 5 мкм.

Температура: 35°C.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Длина волны: 270 нм.

Элюент: н-гексан:этанол:диэтиламин=500:500:0,4 (% об./об.).

Первый пик: 17,9 мин - изомер А (99,9% ee).

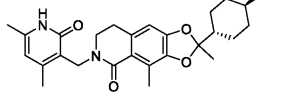
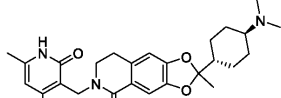
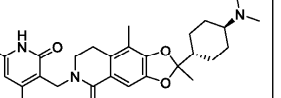
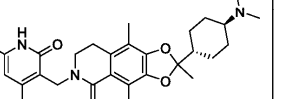
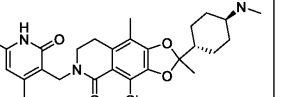
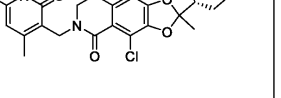
Второй пик: 28,3 мин - изомер В (99,9% ee).

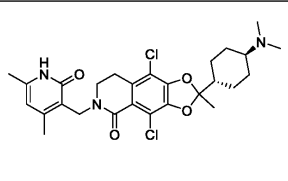
Пример синтеза 6. 4,9-Дихлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 7).

Соединение (1,8 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в

примере синтеза 2, за исключением того, что 5,8-дихлор-6,7-дигидрокси-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (интермедиат 7) использовали вместо 6,7-дигидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она на стадии 1 примера синтеза 2.

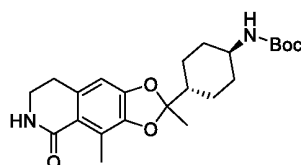
Таблица 1

№	Структура	Номенклатура	MS[M+H] ⁺
		Спектр ¹ H-ЯМР (300 МГц)	
1		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	480,3
		Спектр ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 6,33(s, 1H), 5,91(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,70-3,42(m, 2H), 2,70-2,65(m, 2H), 2,53(s, 3H), 2,27(s, 12H), 2,24-2,19(m, 1H), 2,01-1,95(m, 4H), 1,65-1,62(m, 1H), 1,55(s, 3H), 0,90-0,83(m, 4H).	
2		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	466,3
		Спектр ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,92(bs, 1H), 7,44(s, 1H), 6,46(s, 1H), 5,92(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,58(t, 2H), 2,74(t, 2H), 2,40-2,05(m, 13H), 2,10-1,80(m, 4H), 1,70-1,62(m, 1H), 1,56(s, 3H), 1,40-1,05(m, 4H).	
3		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	480,3
		Спектр ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,67(brs, 1H), 7,36(s, 1H), 5,91(s, 1H), 4,76(2H, d), 3,59(t, 2H), 2,69(t, 2H), 2,30(s, 3H), 2,28(d, 9H), 2,16(m, 1H), 2,09(s, 3H), 1,97(m, 4H), 1,75(m, 1H), 1,57(s, 3H), 1,25(m, 4H).	
4		4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	514,2
		Спектр ¹ H-ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,30(brs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,77(d, 2H), 3,55(t, 2H), 2,65(t, 2H), 2,34(s, 3H), 2,27(d, 9H), 2,15(m, 1H), 2,06(s, 3H), 1,98(m, 4H), 1,81(m, 1H), 1,62(s, 3H), 1,27-1,23(m, 4H).	
5		4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он изомер А	514,2
		¹ H-ЯМР не проводили ввиду ограниченного количества.	
6		4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он изомер В	514,2
		¹ H-ЯМР не проводили ввиду ограниченного количества.	

7		4,9-дихлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	534,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,2(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,74(s, 2H), 3,59(t, 2H), 2,83(t, 2H), 2,33(s, 3H), 2,30(s, 6H), 2,26(s, 3H), 2,22(t, 1H), 2,01-1,98(m, 4H), 1,85(t, 1H), 1,67(s, 3H), 1,31-1,22(m, 4H).			

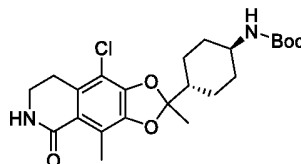
Пример синтеза 7. Рацемат 2-(транс-4-аминоциклогексил)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она (соединение 8) и 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она (соединение 9).

Стадия 1. Получение трет-бутил-((транс-4-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата.



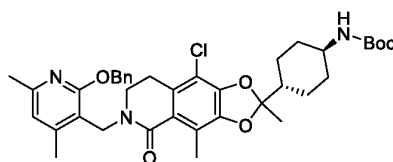
6,7-Дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (2,5 г, 12,9 ммоль, интермедиат 1), трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамат (7,2 г, 32,2 ммоль), Ru₃(CO)₁₂ (415 мг, 0,65 ммоль) и Virry-Phos (985 мг, 1,94 ммоль) последовательно добавляли к 1,4-диоксану (125 мл) и осуществляли замещение газа аргоном с последующим кипячением с обратным холодильником при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии (3,59 г).

Стадия 2. Получение трет-бутил-((транс-4-(9-хлор-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата.



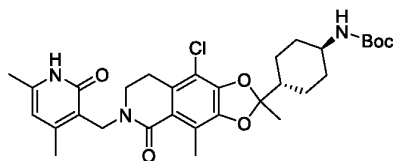
Трет-бутил-((транс-4-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат (885 мг, 2,1 ммоль), синтезированный на стадии 1, описанной выше, добавляли к уксусной кислоте (10 мл), а затем к ним добавляли N-хлорсукцинимид (567 мг, 4,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 1 ч. После окончания реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, и экстрагировали с использованием этилацетата. Отделенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения, указанного в названии (356 мг).

Стадия 3. Получение трет-бутил-((транс-4-(6-(2-(бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-9-хлор-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата.



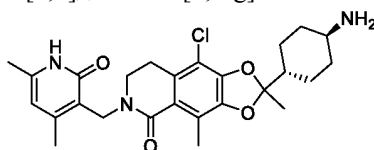
Соединение (150 мг), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 2 примера синтеза 2 с использованием трет-бутил-((транс-4-(9-хлор-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата (150 мг, 0,33 ммоль), синтезированного на стадии 2, описанной выше.

Стадия 4. Получение трет-бутил-(транс-4-(9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата.



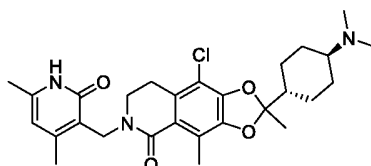
Соединение (120 мг), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 3 примера синтеза 2 с использованием трет-бутил-((транс-4-(6-((2-(бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-9-хлор-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата (150 мг, 0,22 ммоль), синтезированного на стадии 3, описанной выше.

Стадия 5. Получение 2-(транс-4-аминоциклогексил)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она (соединение 8).



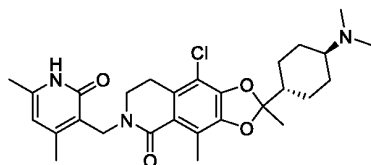
Трет-бутил-(транс-4-(9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат (120 мг, 0,20 ммоль), синтезированный на стадии 4, описанной выше, и 4 М раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (2 мл) последовательно добавляли к метанолу, а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После окончания реакции, реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с использованием 20% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии (91 мг).

Стадия 6. Получение 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она (соединение 9).



2-(Транс-4-аминоциклогексил)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (90,6 мг, 0,19 ммоль), синтезированный на стадии 5, описанной выше, и 37% водный раствор формальдегида (31 мкл, 0,41 ммоль) последовательно добавляли к метанолу (2 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 10 мин. Триацетоксиборгидрид натрия (197 мг, 0,93 ммоль) добавляли к реакционной смеси с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 8 ч. После окончания реакции, реакционную смесь нейтрализовали 1 М водным раствором гидроксида натрия и экстрагировали с использованием 20% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой промывали солевым раствором, высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (50 мг).

Пример синтеза 8. Изомеры А и В 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она (соединение 10 и соединение 11).



9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 9), синтезированный в примере синтеза 7 разделяли на энантиомеры в следующих условиях. Абсолютную стереохимию каждого изомера не определяли.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 4,6×250 мм, 5 мкм.

Температура: 35°C.

Скорость потока: 0,9 мл/мин.

Длина волны: 270 нм.

Элюент: н-гексан:этанол:диэтиламин=600:400:0,4 (% об./об.).

Первый пик: 13,7 мин - изомер А (99,9% ее).

Второй пик: 22,0 мин - изомер В (99,9% ее).

Пример синтеза 9. 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(цис-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 12).

Соединение (25 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 7, за исключением того, что трет-бутил-(цис-4-этинилциклогексил)карбамат (интермедиат 9) использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 7.

Пример синтеза 10. 9-Хлор-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 13).

Соединение (31 мг), указанное в названии (31 мг), получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 7, за исключением того, что 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиридин использовали вместо 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-4,6-диметилпиридина на стадии 3 примера синтеза 7.

Пример синтеза 11. 9-Хлор-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-6-((6-метил-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 14).

Соединение (50 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 7, за исключением того, что 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-6-метил-4-пропилпиридин использовали вместо 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-4,6-диметилпиридина на стадии 3 примера синтеза 7.

Пример синтеза 12. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(этиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 15).

Соединение (12 мг), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 6 примера синтеза 7, за исключением того, что ацетальдегид (1 экв.) использовали вместо 37% водного раствора формальдегида на стадии 6 примера синтеза 7.

Пример синтеза 13. 9-Хлор-2-(транс-4-(диэтиламино)циклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 16).

Соединение (34 мг), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 6 примера синтеза 7, за исключением того, что ацетальдегид (1,5 экв.) использовали вместо 37% водного раствора формальдегида на стадии 6 примера синтеза 7.

Пример синтеза 14. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(пиперидин-1-ил)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 17).

2-(Транс-4-аминоциклогексил)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (21 мг, 0,043 ммоль), синтезированный на стадии 5 примера синтеза 7, добавляли к N,N-диметилформамиду (0,5 мл), а затем к ним последовательно добавляли карбонат калия (30 мг, 0,215 ммоль) и 1,5-дибромпентан (7 мкл, 0,052 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, а затем экстрагировали с использованием воды и 20% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (12,2 мг).

Пример синтеза 15. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(пирролидин-1-ил)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 18).

Соединение (5,6 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 14, за исключением того, что 1,4-дибромбутан использовали вместо 1,5-дибромбутана в примере синтеза 14.

Пример синтеза 16. (2S)-N-(транс-4-(9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)-2-гидроксипропанамид (соединение 19).

2-(Транс-4-аминоциклогексил)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (21 мг, 0,043 ммоль), синтезированный на стадии 5 примера синтеза 7, (R)-2-гидроксипропановую кислоту (4,2 мг, 0,04 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (11 мг, 0,057 ммоль) и гидроксипропанотриазол (7,3 мг,

0,054 ммоль) последовательно добавляли к N,N-диметилформамиду (0,5 мл) с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 8 ч. Ледяную воду добавляли к реакционной смеси, полученный осадок собирали фильтрованием и очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (9 мг).

Пример синтеза 17. 2-((Транс-4-аминоциклогексил)метил)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 20) и 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-((транс-4-(диметиламино)циклогексил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 21).

Соединения (9 мг соединения 20 и 5 мг соединения 21), указанные в названии, каждое получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 7, за исключением того, что трет-бутил-(транс-4-(пропин-2-ил)циклогексил)карбамат использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 7.

Пример синтеза 18. 9-Хлор-2-циклогексил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 22).

Соединение (36 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и на от стадии 1 до стадии 4 примера синтеза 7, за исключением того, что этинилциклогексан использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 7.

Пример синтеза 19. 9-Хлор-2-циклопентил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 23).

Соединение (58 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и на от стадии 1 до стадии 4 примера синтеза 7, за исключением того, что этинилциклопентан использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 7.

Пример синтеза 20. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 24).

Соединение (23 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и на от стадии 1 до стадии 4 примера синтеза 7, за исключением того, что 4-этинилтетрагидро-2H-пиран использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 7.

Пример синтеза 21. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)фенил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 25).

Соединение (18 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 7, за исключением того, что 5-хлор-6,7-дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (интермедиат 4) и 4-этинил-N,N-диметиланилин использовали вместо 6,7-дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она и трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата, соответственно, на стадии 1 примера синтеза 7.

Пример синтеза 22. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бутил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 26).

Соединение (5,9 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 21, за исключением того, что N,N-диметилгекс-5-ин-1-амин использовали вместо 4-этинил-N,N-диметиланилина в примере синтеза 21.

Пример синтеза 23. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(3,5-(диметилизоксазол-4-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 27).

Соединение (40 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 7, за исключением того, что 4-этинил-3,5-диметилизоксазол использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 7.

Пример синтеза 24. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(пиперидин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 28) и 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 29).

Соединения (125 мг соединения 28 и 30 мг соединения 29), указанные в названии, каждое получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 7, за исключением того, что трет-бутил-4-этинилпиперидин-1-карбоксилат использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 7.

Пример синтеза 25. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(1-((R)-2-гидроксибутаноил)пиперидин-4-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 30).

Соединение (21 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 16, за исключением того, что 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(пиперидин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соеди-

нение 28], синтезированный в примере синтеза 24 использовали вместо 2-(транс-4-аминоциклогексил)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она в примере синтеза 16.

Пример синтеза 26. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 31).

9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(пиперидин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (20 мг, 0,04 ммоль, соединение 28), синтезированный в примере синтеза 24, карбонат калия (16 мг, 0,12 ммоль) и 1,1,1-трифтор-2-йодметан (19,6 мг, 0,10 ммоль) последовательно добавляли к N,N-диметилформамиду (1,0 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 8 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли 20% метанол в хлороформе и воду и органический слой отделяли. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанное в названии (2,5 мг).

Пример синтеза 27. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(1-метил-1H-индол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 32).

Соединение (109 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 21, за исключением того, что 5-этинил-1-метил-1H-индол, синтезированный в соответствии с методом, описанном в WO 2016154434, использовали вместо 4-этинил-N,N-диметиланилина в примере синтеза 21.

Пример синтеза 28. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-метоксициклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 33).

Соединение, указанное в названии (50 мг), получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 21, за исключением того, что транс-1-этинил-4-метоксициклогексан использовали вместо 4-этинил-N,N-диметиланилина в примере синтеза 21.

Пример синтеза 29. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 34).

Соединение (35 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и на от стадии 1 до стадии 5 примера синтеза 7, за исключением того, что трет-бутил-(транс-этинилциклогексил)(метил)карбамат (интермедиат 11) использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 7.

Пример синтеза 30. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-3-(диметиламино)циклобутил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 35).

Соединение (3,5 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 7, за исключением того, что трет-бутил-(транс-3-этинилциклобутил)карбамат использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 7.

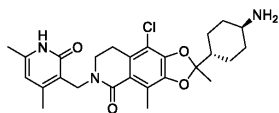
Пример синтеза 31. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(цис-3-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 36).

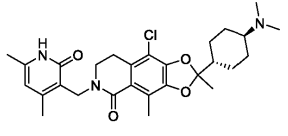
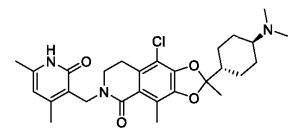
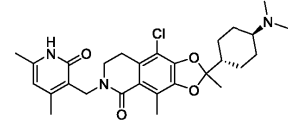
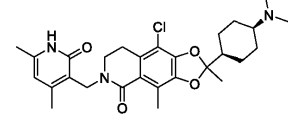
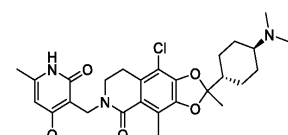
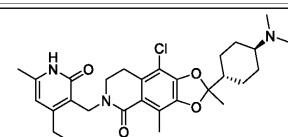
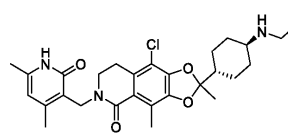
Соединение (19 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 7, за исключением того, что трет-бутил-(цис-3-этинилциклогексил)карбамат использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на Стадии 1 Примера синтеза 7.

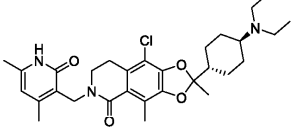
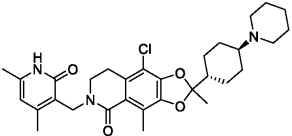
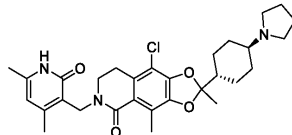
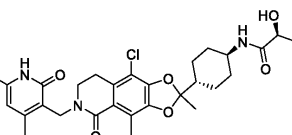
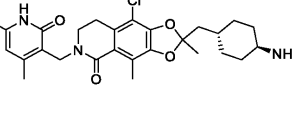
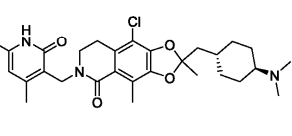
Пример синтеза 32. 9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(цис-3-(диметиламино)циклопентил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 37).

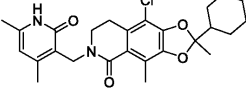
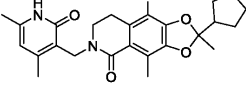
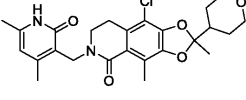
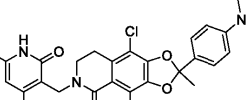
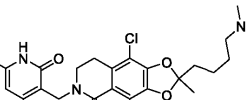
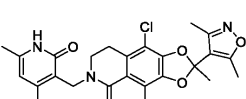
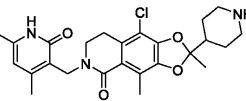
Соединение (8 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 7, за исключением того, что трет-бутил-(цис-3-этинилциклопентил)карбамат использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 7.

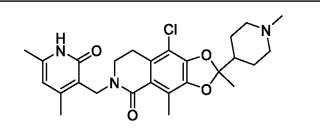
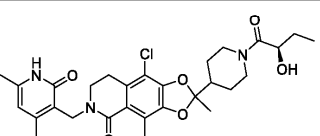
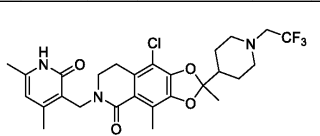
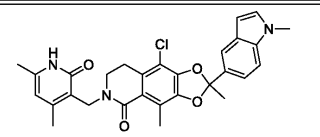
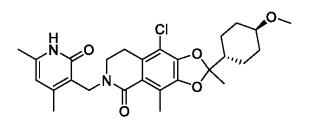
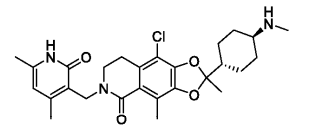
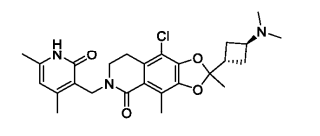
Таблица 2

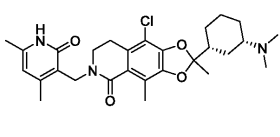
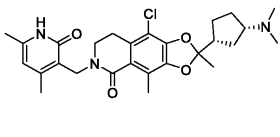
8		2-(транс-4-аминоциклогексил)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	486,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃ +MeOD) δ 5,96(s, 1H), 4,74(s, 2H), 3,42-3,37(m, 2H), 2,82-2,80(m, 2H), 2,46(s, 3H), 2,25(s, 6H), 2,05-2,01(m, 4H), 1,90-1,81(m, 2H), 1,62(s, 3H), 1,29-1,25(m, 4H).			

9		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	514,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,40(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,29-2,28(m, 12H), 2,25-2,20(m, 1H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,90-1,85(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,28-1,25(m, 4H).			
10		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он изомер А	514,2
¹ H-ЯМР не проводили ввиду ограниченного количества.			
11		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он изомер В	514,2
¹ H-ЯМР не проводили ввиду ограниченного количества.			
12		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(цис-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	514,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,93(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,49(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,28(s, 12H), 2,25-2,20(m, 1H), 2,00-1,97(m, 4H), 1,90-1,85(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,28-1,25(m, 4H).			
13		9-хлор-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	530,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,89(s, 1H), 4,73(s, 2H), 3,83(s, 3H), 3,38(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,31(s, 3H), 2,28-2,25(m, 6H), 2,27-2,17(m, 1H), 1,99-1,96(m, 4H), 1,83-1,80(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,25-1,23(m, 4H).			
14		9-хлор-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-6-((6-метил-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	542,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,10(bs, 1H) 5,93(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,61(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,27(s, 6H) 2,25-2,10(m, 1H), 2,09-1,89(m, 4H), 1,88-1,71(m, 1H), 1,70-1,45(m, 8H), 1,39-1,10(m, 4H), 0,94(t, 3H).			
15		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(этиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	514,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,93(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,51-3,47(m, 2H), 2,83-2,73(m, 2H), 2,51(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,12-1,88(m, 4H), 1,63(s, 3H), 1,35-1,17(m, 8H), 0,95-0,81(m, 3H).			

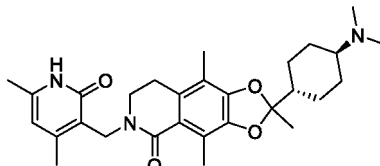
16		<p>9-хлор-2-(транс-4-(диэтиламино)циклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	542,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,47(t, 2H), 3,04-3,01(m, 4H), 2,79(t, 2H), 2,48(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,26-2,21(m, 2H), 2,10-2,06(m, 3H), 1,89-1,85(m, 4H), 1,67-1,62(m, 1H), 1,60(s, 3H), 1,37(t, 6H).			
17		<p>9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(пиперидин)-1-ил)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	554,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,59(bs, 1H), 5,92(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,50(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,49(s, 3H), 2,41(s, 1H), 2,27(s, 6H), 1,98(s, 2H) 1,98(s, 1H), 1,95(s, 1H), 1,79-1,77(m, 1H), 1,60(s, 4H), 1,59(s, 3H), 1,24-1,17(m, 6H), 0,87-0,81(m, 1H).			
18		<p>9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(пирролидине)-1-ил)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	540,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,89(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,76(s, 1H), 3,47(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,73(s, 3H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,16-2,08(m, 4H), 1,98-1,94(m, 4H), 1,84(s, 4H) 1,61(s, 3H), 1,29-1,25(m, 4H).			
19		<p>(2S)-N-(транс-4-(9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)-2-гидроксипутанамид</p>	572,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,65(bs, 1H), 6,27(s, 1H), 5,91(s, 1H), 4,75(s, 2H), 4,05(s, 1H), 3,75(q, 1H), 3,65(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,07-1,81(m, 6H), 1,61(s, 3H), 1,39-1,36(m, 4H), 1,24-1,22(m, 1H), 1,18-1,13(m, 1H), 0,96(t, 3H).			
20		<p>2-((транс-4-амино)циклогексил)метил)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	500, 2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,48(t, 2H), 3,16(s, 2H), 2,80(t, 2H), 2,61(s, 1H), 2,48(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H), 1,87(s, 4H), 1,85(s, 2H), 1,66(s, 3H), 1,59-1,51(m, 1H), 0,88-0,85(m, 4H).			
21		<p>9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-((транс-4-(диметиламино)циклогексил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	528, 3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,11(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,48(s, 2H), 2,79(t, 2H), 2,49(s, 9H), 2,28(s, 6H), 2,02(s, 2H), 1,98(s, 1H), 1,89(s, 1H), 1,55(s, 1H), 1,37-1,33(m, 2H), 1,29-1,25(m, 2H), 1,10(t, 2H), 0,88-0,80(m, 4H).			

22		9-хлор-2-циклогексил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	471,2
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,79-3,75(m, 2H), 3,66-3,61(m, 2H), 3,47(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,26(s, 3H), 1,70-1,60(m, 1H), 1,59(s, 3H), 1,24-1,17(m, 6H).		
23		9-хлор-2-циклопентил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	457,2
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,42(bs, 1H), 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,48(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,25(s, 3H), 1,77-1,75(m, 1H), 1,67(s, 3H), 1,61-1,50(m, 8H).		
24		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	473,2
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,55(bs, 1H), 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 4,03(t, 2H), 3,47(t, 2H), 3,37(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,25(s, 3H), 1,70(t, 1H), 1,63(s, 3H), 0,88-0,83(m, 4H).		
25		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)фенил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	508,2
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,45(s, 1H), 7,42(s, 1H), 6,69(s, 1H), 6,66(s, 1H), 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,45(t, 2H), 2,94(s, 6H), 2,77(t, 2H), 2,55(s, 3H), 2,26(s, 4H), 2,25(s, 3H), 2,02(s, 3H).		
26		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бутил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	488,2
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,94(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,50(t, 2H), 2,81(t, 2H), 2,58-2,53(m, 2H), 2,50(s, 3H), 2,44(s, 3H), 2,29(s, 6H), 2,04-1,98(m, 2H), 1,67(s, 3H), 1,60-1,51(m, 2H), 1,32-1,26(m, 5H).		
27		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(3,5-(диметилизоксазол-4-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	484,2
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,92(s, 1H), 4,76(d, 2H), 3,49(t, 2H), 2,81(t, 2H), 2,54(s, 3H), 2,50(s, 3H), 2,37(s, 3H), 2,27(s, 6H), 2,01(s, 3H).		
28		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(пиперидин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	472,2
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,49(t, 2H), 3,16-3,12(m, 2H), 2,79(t, 2H), 2,59(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,00-1,92(m, 1H), 1,84-1,80(m, 2H), 1,62(s, 3H), 1,44-1,38(m, 2H).		

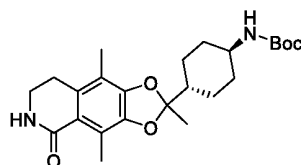
29		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(1-метилпиперидин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	486,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,53(bs, 1H), 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,48(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 6H), 1,92-1,88(m, 1H), 1,84-1,79(m, 4H), 1,70-1,52(m, 7H).			
30		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(1-((R)-2-гидроксibuтаноил) пиперидин-4-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	558,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,64(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,76(s, 2H), 4,72(s, 1H), 4,30(s, 1H), 3,79-3,77(m, 2H), 3,51(t, 2H), 3,00(t, 1H), 2,80(t, 2H), 2,61(t, 1H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,12-2,09(m, 1H), 1,94-1,91(m, 1H), 1,62(s, 3H), 1,46-1,38(m, 4H), 1,20(t, 3H), 0,87-0,82(m, 1H).			
31		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(1-(2,2,2)-трифторэтил)пиперидин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	554,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,93(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,03-3,00(m, 2H), 2,82(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,27(s, 3H), 1,87-1,81(m, 2H), 1,64(s, 3H), 1,30(s, 5H), 0,95-0,82(m, 4H).			
32		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(1-метил-1H-индол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	518,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,85(d, 1H), 7,44(dd, 1H), 7,31(d, 1H), 7,06(d, 1H), 6,49(d, 1H), 5,87(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,77(s, 3H), 3,47-3,40(m, 2H), 2,79-2,74(m, 2H), 2,57(s, 3H), 2,24(d, 6H), 2,10(s, 3H)			
33		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-метоксициклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	501,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 13,0(bs, 1H), 5,94(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,50(t, 2H), 3,47(s, 3H), 3,14-3,09(m, 1H), 2,80(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,29(s, 6H), 2,15-2,12(m, 2H), 1,99-1,95(m, 2H), 1,85(t, 1H), 1,62(s, 3H), 1,33-1,13(m, 4H).			
34		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	500,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,49(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,42(s, 3H), 2,35-2,30(m, 1H), 2,29(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,04-1,93(m, 5H), 1,86-1,81(m, 1H), 1,62(s, 3H), 1,34-1,26(m, 2H), 1,11-0,99(m, 2H).			
35		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-3-(диметиламино)циклобутил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	486,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,5(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,51(t, 2H), 2,81(t, 2H), 2,76-2,68(m, 2H), 2,53(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,11(s, 10H), 1,62(s, 3H).			

36		<p>9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(цис-3-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	514,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,8(bs, 1H), 5,94(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,49(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,29(s, 13H), 2,10-2,06(m, 1H), 1,96-1,87(m, 4H), 1,62(s, 3H), 1,29-1,10(m, 4H).			
37		<p>9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(цис-3-(диметиламино)циклопентил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	500,2
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,23(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,47(t, 2H), 2,78(t, 2H), 2,50-2,35(m, 1H), 2,47(s, 3H), 2,27(d, 6H), 2,22(d, 6H), 2,01-1,99(m, 2H), 1,87-1,83(m, 1H), 1,75-1,71(m, 2H), 1,59-1,43(m, 2H), 1,24(s, 3H)			

Пример синтеза 33. 2-(Транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 38) и 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 39).

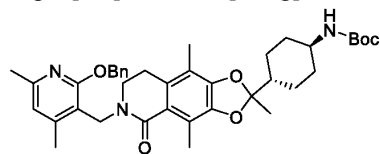


Стадия 1. Получение трет-бутил-((транс-4-(2,4,9-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат.



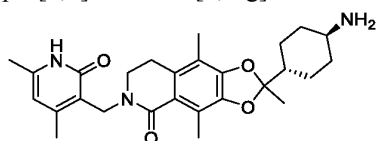
Соединение, указанное в названии, (800 г) получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 1 примера синтеза 2, за исключением того, что 6,7-дигидрокси-5,8-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (интермедиат 3) использовали вместо 6,7-дигидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она на стадии 1 примера синтеза 2.

Стадия 2. Получение трет-бутил-((транс-4-(6-((2-(бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат.



Соединение (258 г), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 2 примера синтеза 2 с использованием трет-бутил-((транс-4-(2,4,9-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат (200 мг, 0,46 ммоль), синтезированный на стадии 1, описанной выше.

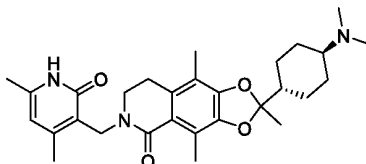
Стадия 3. Получение 2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 38).



Трет-бутил-((транс-4-(6-((2-(бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат (258 мг, 0,41 ммоль), синтезированный на стадии 2, описанной выше, и 4 М раствор соляной кислоты в 1,4-диоксане (1,5 мл)

последовательно добавляли к метанолу, а затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После окончания реакции, реакционную смесь нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с использованием 20% метанола в хлороформе. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное вещество перемешивали в растворе 20% этилового эфира в диэтиловом эфире в течение 1 ч, а полученный осадок отфильтровывали и промывали с получением соединения (137 мг), указанного в названии.

Стадия 4. Получение 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 39).



Соединение (80 мг), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 5 примера синтеза 2 с использованием 2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она (130 мг, 0,27 ммоль), синтезированного на стадии 3, описанной выше.

Пример синтеза 34. Изомеры А и В 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она (соединение 40 и соединение 41).

6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он, синтезированный в примере синтеза 33, разделяли на энантиомеры в следующих условиях. Абсолютную стереохимию каждого изомера не определяли.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 4,6×250 мм, 5 мкм.

Температура: 35°C.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Длина волны: 270 нм.

Элюент: н-гексан:этанол:диэтиламин=500:500:0,4 (% об./об.).

Первый пик: 15,8 мин - изомер А (99,9% ee).

Второй пик: 23,1 мин - изомер В (99,9% ee).

Пример синтеза 35. 2-(Транс-4-(диметиламино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 42).

Соединение (30 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 33, за исключением того, что 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиридин использовали вместо 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-4,6-диметилпиридина на стадии 2 примера синтеза 33.

Пример синтеза 36. 2-(Транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4,9-триметил-6-((6-метил-2-оксо-4-пропил-1,2)-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 43).

Соединение (35 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 33, за исключением того, что 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-6-метил-4-пропилпиридин использовали вместо 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-4,6-диметилпиридина на стадии 2 примера синтеза 33.

Пример синтеза 37. 2-Циклогексил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 44).

Соединение (123 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и на от стадии 1 до стадии 4 примера синтеза 32, за исключением того, что этинилциклогексан использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата на стадии 1 примера синтеза 33.

Пример синтеза 38. 2-(Транс-4-(этиламино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 45) и 2-(транс-4-(диэтиламино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 46).

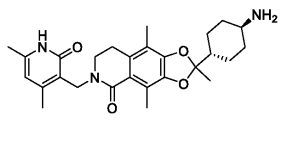
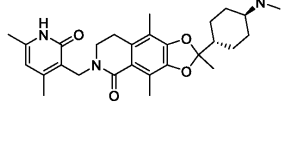
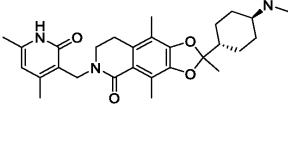
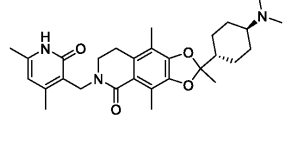
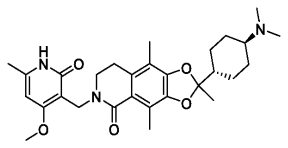
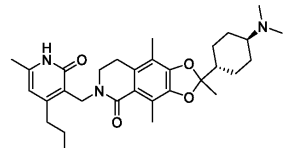
Осуществляли ту же реакцию, что и на стадии 4 примера синтеза 35, за исключением того, что 2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (78 мг, 0,10 ммоль) и ацетальдегид (9,3 мг, 0,21 ммоль) использовали вместо 2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она и 37% водного раствора формальдегида, соответственно, на стадии 4 примера синтеза 33. Полученные вещества очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединений, указанных в назва-

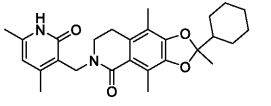
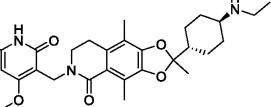
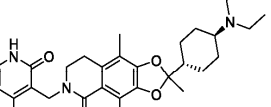
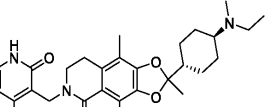
нии (45 мг соединения 45 и 11 мг соединения 46).

Пример синтеза 39. 2-(Транс-4-(этил(метил)амино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 47).

Соединение (21 мг), указанное в названии, получали путем осуществления той же реакции, что и на стадии 4 примера синтеза 33, за исключением того, что 2-(транс-4-(этиламино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 45), синтезированный в примере синтеза 38 использовали вместо 2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она на стадии 4 примера синтеза 33.

Таблица 3

38		2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	466,3
		¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,95(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,38(t, 2H), 2,64-2,60(m, 3H), 2,46(s, 3H), 2,25(s, 6H), 2,04(s, 3H), 1,96-1,92(m, 4H), 1,82-1,75(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,30-1,11(m, 4H).	
39		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	494,3
		¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,94(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,42(t, 2H), 2,62(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,27(s, 9H), 2,24-2,20(m, 1H), 2,04(s, 3H), 1,99-1,96(m, 4H), 1,80-1,75(m, 1H), 1,56(s, 3H), 1,24-1,20(m, 4H).	
40		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он изомер А	494,3.
		¹ H-ЯМР не проводили ввиду ограниченного количества.	
41		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он изомер В	494,3
		¹ H-ЯМР не проводили ввиду ограниченного количества.	
42		2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	510,3
		¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,89(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,82(s, 3H), 3,33(t, 2H), 2,62(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,33(s, 3H), 2,26(s, 6H), 2,22-2,16(m, 1H), 2,04(s, 3H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,78-1,74(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,25-1,20(m, 4H).	
43		2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4,9-триметил-6-((6-метил-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	522,3
		¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,95(s, 1H), 4,82(s, 2H), 3,43(t, 2H), 2,62-2,59(m, 4H), 2,51(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,27(s, 6H), 2,20-2,16(m, 1H), 2,04(s, 3H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,80-1,77(m, 1H), 1,56-1,50(m, 5H), 1,25-1,21 (m, 4H), 0,94(t, 3H).	

44		2-циклогексил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	451,3
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,90(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,43(t, 2H), 2,61(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,04(s, 3H), 1,90-1,87(m, 2H), 1,79-1,76(m, 3H), 1,68-1,66(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,25-1,20(m, 5H).		
45		2-(транс-4-(этиламино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	510,3
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91(s, 1H), 4,90(d, 1H), 4,46(d, 1H), 3,85(s, 3H), 3,48(t, 2H), 2,90(q, 2H), 2,65-2,63(m, 1H), 2,61(t, 2H), 2,48(s, 3H), 2,41(s, 3H), 2,10-2,05(m, 1H), 2,04(s, 3H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,50(s, 3H), 1,35(t, 3H), 1,25-1,18(m, 4H).		
46		2-(транс-4-(диэтиламино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	538,3
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,73(bs, 1H), 5,90(s, 1H), 4,74(d, 2H), 3,83(s, 3H), 3,47(q, 4H), 3,34(t, 2H), 3,30-3,15(m, 5H), 2,62(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,33(s, 3H), 2,04(s, 3H), 1,98-1,96(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,45(t, 6H), 1,25-1,22(m, 4H).		
47		2-(транс-4-(этил(метил)амино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	524,3
	¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,89(s, 1H), 4,74(s, 2H), 3,82(s, 3H), 3,35(t, 2H), 2,64-2,58(m, 4H), 2,51(s, 3H), 2,50-2,47(m, 1H), 2,31(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,04(s, 3H), 2,00-1,92(m, 4H), 1,78-1,74(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,28-1,20(m, 4H), 1,08(t, 3H).		

Пример синтеза 40. 9-Бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 48).

Трет-бутил-((транс-4-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат (616 мг, 1,48 ммоль), синтезированный на стадии 1 примера синтеза 7, добавляли к ацетонитрилу (7,5 мл) с последующим добавлением N-бромсукцинимид (316 мг, 1,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч, нейтрализовали добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали с использованием этилацетата. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением трет-бутил-((транс-4-(9-бром-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата (550 мг).

Соединение (120 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и на от стадии 3 до стадии 5 примера синтеза 7, с использованием трет-бутил-((транс-4-(9-бром-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин)-2-ил)циклогексил)карбамата, синтезированного, как описано выше.

Пример синтеза 41. Изомеры 9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она (соединение 49 и соединение 50).

9-Бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он, синтезированный в примере синтеза 40, разделяли на энантиомеры в следующих условиях. Абсолютную стереохимию каждого изомера не определяли.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 4,6×250 мм, 5 мкм.

Температура: 35°C.

Скорость потока: 0,8 мл/мин.

Длина волны: 270 нм.

Элюент: н-гексан:этанол:диэтиламин= 500:500:0,4 (% об./об.).

Первый пик: 14,0 мин - изомер А (99,9% ee).

Второй пик: 20,6 мин - изомер В (99,9% ee).

Пример синтеза 42. 9-Бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 51).

Соединение (70 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и на от стадии 1 до стадии 5 примера синтеза 40, за исключением того, что трет-бутил(транс-4-этинилциклогексил)(метил)карбамат (интермедиат 11) использовали вместо трет-бутил-(транс-4-этинилциклогексил)карбамата в примере синтеза 40.

Пример синтеза 43. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-винил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 52).

9-Бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (43 мг, 0,08 ммоль, соединение 48), синтезированный в примере синтеза 40, 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (12 мг, 0,08 ммоль), фосфат калия (41 мг, 0,19 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II) дихлорида и дихлорметана (1:1) (8 мг, 0,01 ммоль) последовательно добавляли к смеси раствора 1,4-диоксан и воды (8 мл, 4:1), осуществляли замещение газа аргоном, а затем полученную смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 13 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ним добавляли дихлорметан и воду, и органический слой отделяли. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (37 мг).

Пример синтеза 44. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-этинил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 53).

Стадия 1. Получение 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-9-карбальдегид.

6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-винил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (33 мг, 0,07 ммоль, соединение 52), синтезированный в примере синтеза 43 добавляли к смеси тетрагидрофурана (0,6 мл) и воды (0,3 мл), и к ним последовательно добавляли 4% тетроксид осмия (21 мкл, 0,003 ммоль) и периодат натрия (28 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч, а затем нерастворимый остаток удаляли фильтрованием, и к указанному фильтрату добавляли насыщенный раствор нитрита натрия с последующей экстракцией дихлорметаном. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении с получением соединения, указанного в названии (26,7 мг).

Стадия 2. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-этинил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 53).

6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-9-карбальдегид (26,8 мг, 0,05 ммоль), синтезированный на стадии 1, описанной выше, добавляли к метанолу (0,6 мл) и к ним последовательно добавляли карбонат калия (8,8 мг, 0,06 ммоль) и диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (12,3 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч и к ним добавляли насыщенный солевой раствор и дихлорметан для экстракции органического слоя. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения, указанного в названии (10 мг).

Пример синтеза 45. 9-Циклопропил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 54).

Соединение (12 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 43, за исключением того, что циклопропилборную кислоту использовали вместо 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана в примере синтеза 43.

Пример синтеза 46. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(4-(морфолинометил)фенил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 55).

Соединение (14 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 43, за исключением того, что 4-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)морфолин использовали вместо 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана в примере синтеза 43.

Пример синтеза 47. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-фенил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 56).

9-Бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (70 мг, 0,13 ммоль, соединение 48), синтезированный в примере синтеза 40, фенилборную кислоту (46 мг, 0,38 ммоль), трифосфат калия (80 мг, 0,38 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (1:1) (21 мг, 0,03 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане с водой (4:1, 3,5 мл), а затем осуществляли замещение газа аргоном. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч, охлаждали до комнатной температуры, а затем отфильтровывали через целит. Полученный продукт отделяли дихлорметаном, высушивали с использованием безводного сульфата натрия, а затем подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения (50 мг), указанного в названии.

Пример синтеза 48. 9-(Циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 57).

Соединение (100 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 47, за исключением того, что 1-циклопентенилборную кислоту использовали вместо фенилборной кислоты в примере синтеза 47.

Пример синтеза 49. 9-Циклопентил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 58).

9-(Циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (75 мг, 0,14 ммоль), синтезированный в примере синтеза 48 и 10% палладий/углерод (75 мг) растворяли в этилацетате с метанолом (1:1, 5 мл), а затем присоединяли баллон с водородом. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч, отфильтровывали через целит и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с получением соединения (50 мг), указанного в названии.

Пример синтеза 50. 9-(Циклогекс-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 59).

Соединение (80 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 47, за исключением того, что 1-циклогексенилборную кислоту использовали вместо фенилборной кислоты в примере синтеза 47.

Пример синтеза 51. 9-Циклогексил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 60).

Соединение (25 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 49, за исключением того, что 9-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 59) использовали вместо 9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она в примере синтеза 49.

Пример синтеза 52. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(проп-1-ен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 61).

Соединение (80 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 47, за исключением того, что сложный пинаколовый эфир 2-изопропенилборной кислоты использовали вместо фенилборной кислоты в примере синтеза 47.

Пример синтеза 53. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-изопропил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он (соединение 62).

Соединение (27 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 49, за исключением того, что 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-

2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(проп-1-ен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 61) использовали вместо 9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-она в примере синтеза 49.

Пример синтеза 54. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-этил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 63).

Соединение (22 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 49, за исключением того, что 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-винил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 52) использовали вместо 9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-она в примере синтеза 49.

Пример синтеза 55. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 64).

Соединение (27 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 47, за исключением того, что фуран-2-борную кислоту использовали вместо фенилборной кислоты в примере синтеза 47.

Пример синтеза 56. 9-(3,6-Дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 65).

Соединение (37 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 47, за исключением того, что 3,6-дигидро-2Н-пиран-4-боролан использовали вместо фенилборной кислоты в примере синтеза 47.

Пример синтеза 57. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 66).

Соединение (38 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 47, за исключением того, что пиридин-3-илборную кислоту использовали вместо фенилборной кислоты в примере синтеза 47.

Пример синтеза 58. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиазол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 67).

Соединение (13 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 47, за исключением того, что 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиазол использовали вместо фенилборной кислоты в примере синтеза 47.

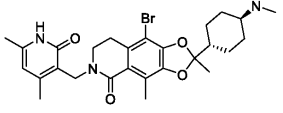
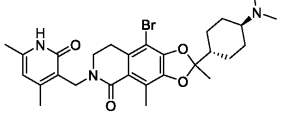
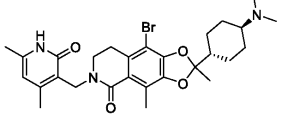
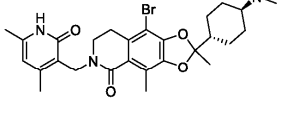
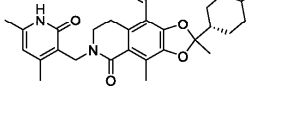
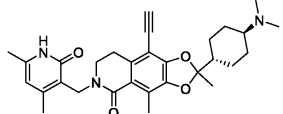
Пример синтеза 59. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (соединение 68).

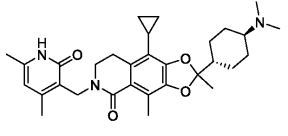
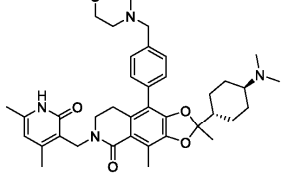
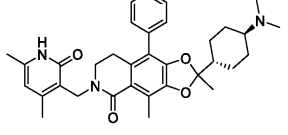
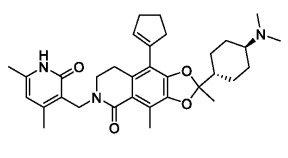
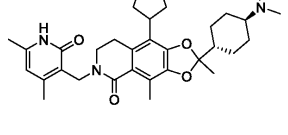
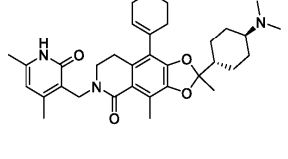
Соединение (36 мг), указанное в названии, получали путем осуществления тех же реакций, что и в примере синтеза 47, за исключением того, что 1-метилпиразол-4-боролан использовали вместо фенилборной кислоты в примере синтеза 47.

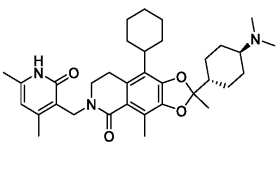
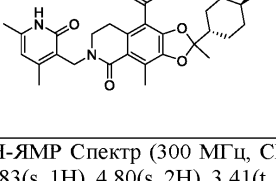
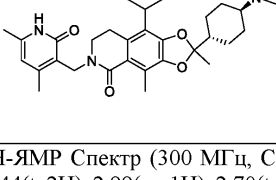
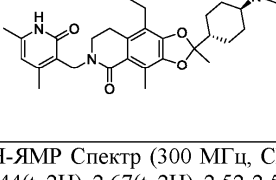
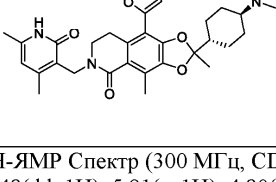
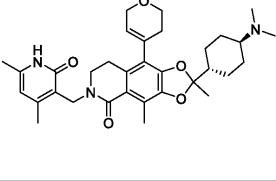
Пример синтеза 60. 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-9-карбонитрил (соединение 69).

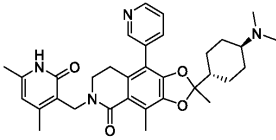
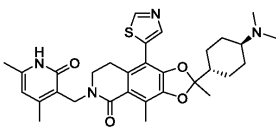
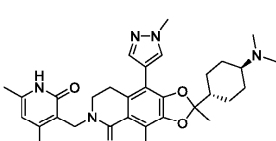
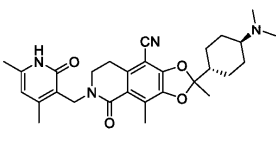
9-Бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6Н)-он (50 мг, 0,09 ммоль, соединение 48), синтезированный в примере синтеза 40, трис(дипенилиденацетон)дипалладий(0) (33 мг, 0,036 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (40 мг, 0,072 ммоль), цианид цинка (32 мг, 0,27 ммоль) и цинк (5 мг, 0,072 ммоль) последовательно добавляли к диметилацетамиду (2 мл), и осуществляли замещение газа аргоном. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, к ней добавляли дихлорметан и водой, а органический слой отделяли. Отделенный органический слой высушивали с использованием безводного сульфата натрия и подвергали перегонке при пониженном давлении. Полученное вещество очищали посредством хроматографии на колонке с основным силикагелем с получением соединения (26 мг), указанного в названии.

Таблица 4

48		9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	558,2
		¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,72(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,48(s, 3H), 2,28(s, 3H), 2,26(s, 9H), 2,15-2,12(m, 1H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,83-1,77(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,28-1,22(m, 4H).	
49		9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он изомер А	558,2
		¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,33(brs, 1H), 5,92(s, 1H), 4,77(d, 2H), 3,48(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 6H), 2,26(s, 6H), 2,15(t, 1H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,79(t, 1H), 1,62(s, 3H), 1,28-1,22(m, 4H).	
50		9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он изомер В	558,2
		¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,42(brs, 1H), 5,92(s, 1H), 4,77(d, 2H), 3,48(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,28(s, 6H), 2,26(s, 6H), 2,15(t, 1H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,81(t, 1H), 1,62(s, 3H), 1,32-1,14(m, 4H).	
51		9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	558,2
		¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,92(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,48(t, 2H), 2,80(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,43(s, 3H), 2,38-2,32(m, 1H), 2,28(s, 6H), 2,04-1,90(m, 5H), 1,86-1,81(m, 1H), 1,62(s, 3H), 1,34-1,21(m, 2H), 1,13-1,01(m, 2H).	
52		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-винил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	506,3
		¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,90(bs, 1H), 6,58(dd, 1H), 5,92(s, 1H), 5,85(d, 1H), 5,45(d, 1H), 4,79(s, 2H), 3,43(t, 2H), 2,76(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,28(s, 12H), 2,26-2,22(m, 1H), 1,99-1,97(m, 4H), 1,81-1,79(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,26-1,22(m, 4H).	
53		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-этинил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	504,3
		¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,20(bs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,47(t, 2H), 3,37(s, 1H), 2,87(t, 2H), 2,52(s, 3H), 2,31(s, 6H), 2,27(s, 6H), 2,17-2,15(m, 1H), 2,04-1,98(m, 4H), 1,83-1,80(m, 1H), 1,61(s, 3H), 1,28-1,26(m, 4H).	

54		9-циклопропил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	520,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,50(bs, 1H), 5,92(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,44(t, 2H), 2,85(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,29-2,28(m, 12H), 2,15-2,12(m, 1H), 1,98-1,96(m, 4H), 1,80-1,76(m, 1H), 1,56-1,52(m, 4H), 1,25-1,20(m, 4H), 0,86(dd, 2H), 0,65(dd, 2H).			
55		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(4-(морфолинометил)фенил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	655,4
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,80(bs, 1H), 7,34(d, 2H), 7,19(d, 2H), 5,87(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,72(t, 4H), 3,51(s, 2H), 3,33(t, 2H), 2,55(s, 3H), 2,50-2,46(m, 6H), 2,30-2,29(m, 9H), 2,20(s, 3H), 1,97-1,94(m, 4H), 1,83-1,77(m, 2H), 1,54(s, 3H), 1,25-1,22(m, 4H).			
56		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-фенил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	556,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,42-7,33(m, 4H), 7,26-7,24(m, 1H), 5,89(s, 1H), 4,78(s, 2H), 3,35(t, 2H), 2,61-2,57(m, 5H), 2,31(s, 3H), 2,30(s, 6H), 2,21-2,19(m, 4H), 1,97-1,95(m, 4H), 1,75(m, 1H), 1,55(s, 3H), 1,26-1,22(m, 4H)			
57		9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	546,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,87(brs, 1H), 5,91(s, 1H), 5,62(d, 1H), 4,79(d, 2H), 3,38(m, 2H), 2,69(t, 2H), 2,63-2,47(m, 7H), 2,44(s, 3H), 2,30(s, 9H), 2,15(m, 1H), 2,01-1,96(m, 6H), 1,77(m, 1H), 1,56(s, 3H), 1,26-1,23(m, 4H)			
58		9-циклопентил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	548,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,98(brs, 1H), 5,90(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,44(t, 2H), 3,01(m, 1H), 2,75(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,29-2,27(m, 12H), 2,17(m, 1H), 1,98(m, 4H), 1,82(m, 5H), 1,61(m, 4H), 1,57(s, 3H), 1,24(m, 4H).			
59		9-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	560,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,89(brs, 1H), 5,90(s, 1H), 5,52(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,39(t, 2H), 2,67-2,63(m, 2H), 2,52(s, 3H), 2,31-2,27(m, 12H), 2,13(m, 5H), 1,97(m, 4H), 1,73-1,65(m, 5H), 1,56(s, 3H), 1,26-1,21(m, 4H).			

60		<p>9-циклогексил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	562,4
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,90(s, 1H), 4,79(s, 2H), 4,74(s, 1H), 3,45(t, 2H), 2,71(t, 2H), 2,49(s, 3H), 2,30-2,26(m, 12H), 2,20(m, 1H), 2,05-1,98(m, 4H),			
1,81(m, 7H), 1,56(s, 3H), 1,27(m, 4H), 0,89-0,84(m, 4H).			
61		<p>6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(проп-1-ен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	520,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,27(brs, 1H), 5,91(s, 1H), 5,30(q, 1H), 4,83(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,41(t, 2H), 2,68(m, 2H), 2,52(s, 3H), 2,29-2,27(m, 12H), 2,16-2,12(m, 1H), 1,97(m, 7H), 1,77(m, 1H), 1,58(s, 3H), 1,24-1,9(m, 4H).			
62		<p>6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-изопропил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	522,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,46(brs, 1H), 5,91(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,44(t, 2H), 2,99(m, 1H), 2,70(t, 2H), 2,50(s, 3H), 2,31-2,27(m, 12H), 2,24(m, 1H), 2,00(m, 4H), 1,79(m, 1H), 1,56(s, 3H), 1,27-1,23(m, 10H).			
63		<p>6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-этил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	508,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,73(brs, 1H), 5,92(s, 1H), 4,81(s, 2H), 3,44(t, 2H), 2,67(t, 2H), 2,52-2,50(m, 5H), 2,28(s, 12H), 2,17(m, 1H), 1,97(m, 4H), 1,77(m, 1H), 1,56(s, 3H), 1,26-1,22(m, 4H), 1,06(t, 3H).			
64		<p>6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	545,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,92(bs, 1H), 7,45(dd, 1H), 6,60(dd, 1H), 6,48(dd, 1H), 5,91(s, 1H), 4,80(s, 2H), 3,41(t, 2H), 2,95-2,90(m, 2H), 2,54(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,27(s, 9H), 2,17(t, 1H), 2,00-1,97(m, 4H), 1,80(t, 1H), 1,60(s, 3H), 1,33-1,15(m, 4H).			
65		<p>9-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он</p>	562,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,5(bs, 1H), 5,90(s, 1H), 5,57(s, 1H), 4,78(s, 2H), 4,27-4,26(m, 2H), 3,89(t, 2H), 3,41(t, 2H), 2,68(t, 2H), 2,51(s, 3H), 2,34(s, 3H), 2,29(s, 3H), 2,27(s, 3H), 2,26(s, 3H), 2,14(t, 1H), 1,97-1,94(m, 4H), 1,76-1,72(m, 3H), 1,55(s, 3H), 1,26-1,09(m, 4H).			

66		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	557,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,57-8,52(m, 2H), 7,58-7,55(dt, 1H), 7,35-7,31(dd, 1H), 5,88(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,37(t, 2H), 2,57(t, 2H), 2,56(s, 3H), 2,29(d, 9H), 2,21(s, 3H), 2,00-1,90(m, 5H), 1,85-1,70(m, 1H), 1,25(s, 3H), 1,15-1,08(m, 2H), 0,92-0,79(m, 2H)			
67		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиазол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	563,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,85(s, 1H), 7,80(s, 1H), 5,90(s, 1H), 4,76(s, 2H), 3,45-3,38(m, 2H), 2,82-2,68(m, 2H), 2,54(s, 3H), 2,30(d, 9H), 2,22(s, 3H), 2,03-1,96(m, 5H), 1,87-1,72(m, 1H), 1,25(s, 3H), 0,94-0,79(m, 4H)			
68		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он	560,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,5(bs, 1H), 7,57(s, 1H), 7,47(s, 1H), 5,91(s, 1H), 4,79(s, 2H), 3,94(s, 3H), 3,41(t, 2H), 2,79(t, 2H), 2,54(s, 3H), 2,31(s, 3H), 2,28(s, 6H), 2,25(s, 3H), 2,17(t, 1H), 1,99-1,97(m, 4H), 1,80(t, 1H), 1,58(s, 3H), 1,25-1,19(m, 4H).			
69		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]-изохинолин-9-карбонитрил	505,3
¹ H-ЯМР Спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,1(bs, 1H), 5,93(s, 1H), 4,75(s, 2H), 3,57(t, 2H), 2,90(t, 2H), 2,55(s, 3H), 2,30(s, 3H), 2,28(s, 9H), 2,17(t, 1H), 1,99-1,97(m, 4H), 1,82(t, 1H), 1,63(s, 3H), 1,28-1,18(m, 4H).			

Экспериментальный пример 1. Оценка ингибирующей активности в отношении EZH1/EZH2 метилтрансферазы.

Измеряли ингибирующие активности синтезированных соединений в отношении EZH1 или EZH2 метилтрансферазы. Эксперимент проводили с помощью Reaction Biology Corp., и активность EZH1 или EZH2 измеряли с использованием радиометрического сцинтилляционного анализа сближения. Для измерения IC₅₀ каждого из синтезированных соединений в отношении EZH1 или EZH2, 2,3 нмоль/л EZH1 или EZH2, 1 мкмоль/л гистона H3 (21-44)-lys (биотин), 1,5 мкмоль/л S-аденилметионина (SAM) и 500 нмоль/л ³H-SAM добавляли к каждому соединению или ДМСО в буфере для реакции и оставляли реагировать при комнатной температуре в течение 90 мин. Указанный буфер для реакции состоял из 50 ммоль/л Трис-НСl (pH 8,0), 50 ммоль/л NaCl, 1 ммоль/л ЭДТА, 1 ммоль/л DTT, 1 ммоль/л PMSF и 1% ДМСО. Трихлоруксусную кислоту добавляли для остановки реакции и к каждому реакционному раствору добавляли бусины SPA, покрытые PVT стрептавидином с последующим оставлением для реагирования при комнатной температуре в течение 1 ч. Степень метилирования субстратного пептида измеряли с использованием считывателя планшетов TopCount NXT. На основе среднего значения лунок, обработанных ДМСО, установленного на 100%, и среднего фонового значения, установленного на 0%, измеренные значения преобразовывали в процент активности, а затем определяли значение IC₅₀ с использованием программы GraphPad PRISM v6 в режиме "переменная зависимость log (ингибитор) от нормализованного отклика".

Экспериментальный пример 2. Исследование ингибирования роста клеток.

Чтобы подтвердить ингибирующие эффекты синтезированных соединений в отношении роста линий клеток рака крови, осуществляли оценку ингибирования в отношении линий клеток KARPAS 422, RPMI 8226, KMS-11, JeKo-1, MV-4-11, Mino, Pfeiffer, SU-DHL-4 и RS4;11. Тест в отношении линий клеток Pfeiffer и SU-DHL-4 проводили с помощью KYInno Co., Ltd., тест в отношении линии клеток RS4;11 проводили с помощью Shanghai Chempartner Co., Ltd., а тест в отношении линий клеток Kasumi-1, MV-4-11,

MM,1S, KMS-11, JeKo-1, Mino (ATCC), RPMI 8226 (KCLB) и KARPAS 422 (ECACC) осуществляли с использованием коммерческих наборов.

ДМСО в конечной концентрации 0,1% или менее или раствор ДМСО каждого из синтезированных соединений добавляли к среде для культивирования, чтобы получить концентрацию и время обработки, описанные в табл. 5 ниже, и клетки культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Каждый тип культивируемых клеток высевали в 6-луночные планшеты или 48-96-луночные планшеты, а субкультивирование или замену среды осуществляли каждые 3-4 дня. Затем клетки пересеивали в течение 7-14 дней, а затем высевали в 96-луночные планшеты. За 3-5 дней до измерения эффекта клетки высевали в 96-луночные планшеты, а затем измеряли оптическую плотность (Tz) в день посева. Указанную оптическую плотность после проведения реакции измеряли с помощью считывателя планшетов Synergy NeoAlpha (Biotek) с использованием набора Cell-Titer-Glo Cell Viability Assay (Promega, G7573) в соответствии с приложенной инструкцией. На основании оптической плотности (Tz), измеренной в день посева, и оптической плотности каждой из обработанных ДМСО группы (C) и группы с добавленным образцом (Ti), измеренной в день определения эффекта, рассчитывали процент ингибирования пролиферации клеток в соответствии со следующим уравнением 1:

$$[(Ti-Tz)/(C-Tz)] \times 100 \text{ для концентраций, для которых } Ti \geq Tz;$$

$$[(Ti-Tz)/C] \times 100 \text{ для концентраций, для которых } Ti < Tz$$

Уравнение 1

Таблица 5

Линия клеток	Источник	Среда для культивирования	Время культивирования	Концентрация обработки
KARPAS 422	ECACC	20% RPMI 1640	7 суток	0,001 ~ 1000 нм (1/10 разведение)
RPMI 8226	KCLB	10% RPMI 1640	7 суток	0,06 ~ 1,000 нм (1/5 разведение)
KMS-11	ATCC	10% RPMI 1640	10 суток	0,1 ~ 10,000 нм (1/10 разведение)
JeKo-1	ATCC	20% RPMI 1640	10 суток	0,1 ~ 10,000 нм (1/10 разведение)
MV4;11	ATCC	10% IMDM	10 суток	0,32 ~ 1,000 нм (1/5 разведение)
Kasumi-1	ATCC	20% RPMI 1640	10 суток	0,32 ~ 1,000 нм (1/5 разведение)
MM,1S	ATCC	10% RPMI 1640	11 суток	0,01 ~ 1,000 нм (1/10 разведение)
Mino	ATCC	15% RPMI 1640	14 суток	0,1 ~ 10,000 нм (1/10 разведение)

Результаты экспериментальных примеров 1 и 2 показаны в табл. 6 и 7 ниже.

Таблица 6

№ соединения	Активность по ингибированию фермента (IC ₅₀ , нм)		Активность по ингибированию роста клеток (GI ₅₀ , нм)	
	EZH1	EZH2	KARPAS-422 (EZH2 ^{Y641N} мутация)	Pfeiffer (EZH2 ^{A677G} мутация)
1	97,6	14,3	-	-
2	371	7,9	-	-
3	-	-	39	-
4	20	2,6	1,9 ~ 2,6	-
5	16	1,3	2,4	-
6	-	-	310	-
7	54	3,8	4,8	-
8	57	3,2	13	-
9	16 ~ 43	1,5 ~ 5,0	2,0 ~ 15	0,97
10	10 ~ 21	0,8 ~ 1,4	2,5 ~ 13	0,84
11	>1,000	116 ~ 473	563 ~ >1,000	-

044852

12	23 ~ 50	3,2	4,9 ~ 15	0,66
13	23 ~ 35	1,8 ~ 2,3	1,8 ~ 9,6	0,27
14	27	3,2	50	-
15	65	3,6	18	-
16	89	11	68	-
17	74	5,6	52	-
18	47	4,3	16	-
19	45	4,4	440	-
20	48	3,7	18	-
21	137	7,2	75	-
22	180	16	>1,000	-
23	68	4,4	>1,000	-
24	34	3,0	62	-
25	166	11	-	-
26	85	6,2	99	-
27	310	3,9	-	-
28	55	3,2	14	-
29	136	5,0	51	-
30	190	3,4	307	-
31	51	3,8	231	-
32	-	-	>1,000	-
33	-	-	187	-
34	9,7	1,4	3,2	1,48
35	-	-	57	-
36	-	-	87	-
37	-	-	22	-
38	54	4,4	-	-
39	9,7 ~ 30	1,2 ~ 6,2	3,2 ~ 8,4	0,76 ~ 0,99
40	28	1,8	1,8	0,71
41	>1,000	69	69	-
42	31 ~ 34	3,4 ~ 6,0	2,6 ~ 8,8	0,97 ~ 1,41
43	8,1	1,4	58	6,76
44	34	0,4	-	-
45	18	6,2	-	-
46	16	9,7	-	-
47	20	7,0	-	-
48	2,6 ~ 40	0,4 ~ 2,6	3,7 ~ 12,4	0,77
49	7,0 ~ 16	0,35 ~ 1,4	1,2 ~ 9,7	0,21
50	>1,000	205	419	-
51	41	1,6	4,4	-
52	32 ~ 55	3,4 ~ 3,7	4,4 ~ 9,7	-
53	27 ~ 139	4,5 ~ 9,1	5,1 ~ 14	-
54	41	6,4	19	-
55	26	5,6	-	-
56	-	-	11	-
57	-	-	13	-

58	-	-	13	-
59	-	-	28	-
60	-	-	28	-
61	-	-	4,8	-
62	-	-	6,2	-
63	-	-	4,4	-
64	-	-	5,0	-
65	-	-	8,8	-
66	-	-	6,4	-
67	-	-	4,3	-
68	-	-	5,1	-
69	65	2,7	10	-
Контроль А	83 ~ 197	2,0 ~ 2,9	19 ~ 77	1,93
Контроль В	17 ~ 46	1,0 ~ 2,0	1,3 ~ 15	0,57

Таблица 7

Линия клеток	Активность по ингибированию роста клеток (GI ₅₀ , нМ)		
	Контроль А	Контроль В	Соединение 49
SU-DHL-4	281	21	11
RS4;11	932	62	24
MV4-11	220	6,1	3,9
Kasumi-1	>1,000	324	51
MM,1S	204	2,3	1,4
RPMI8226	315	7,8	6,4
KMS-11	554	25	8,1
Mino	225	2,5	2,0
JeKo-1	3,582	71	42

Экспериментальный пример 3. Исследование метаболической стабильности в микросомах печени.

Чтобы подтвердить метаболическую стабильность синтезированных соединений в печени, 5 мкМ тестового соединения и 1 мг/мл микросом печени человека, собаки, крысы или мыши оставляли реагировать друг с другом при 37°C в присутствии регенерирующей системы НАДФН в течение 1 ч. Через 1 ч реакцию прекращали и супернатант, полученный центрифугированием, анализировали с помощью ВЭЖХ. На основании пикового значения, полученного в качестве результата анализа, остаточное количество (%) рассчитывали с использованием следующего уравнения с учетом пикового значения тестируемого соединения после 1 ч реакции по сравнению с пиковым значением тестируемого соединения во время 0 мин:

$$\text{Остаточное количество (\%)} = \left(\frac{\text{пиковое значение исследуемого соединения через 1 ч реакции}}{\text{пиковое значение исследуемого соединения при 0 мин}} \right) \times 100$$

Результаты экспериментального примера 3 приведены в табл. 8 ниже.

Таблица 8

№ соединения	Остаточное количество (%) исследуемого соединения через 1 ч реакции			
	Человек	Собака	Крыса	Мышь
4	84	НТ	НТ	79
5	89	НТ	НТ	78
9	57	НТ	НТ	56
10	79	НТ	НТ	55
11	37	НТ	НТ	70
12	57	НТ	НТ	61
13	82	НТ	НТ	79
34	66	НТ	НТ	100
39	62	НТ	НТ	80
40	82	НТ	НТ	84
41	53	НТ	НТ	63
42	74	НТ	НТ	88
43	52	НТ	НТ	61
48	54	НТ	НТ	52
49	67	74	84	52
50	35	НТ	НТ	54
51	70	НТ	НТ	64
52	62	НТ	НТ	61
53	67	НТ	НТ	85
Контроль А	НП	14	НП	НП
Контроль В	65	83	81	50

НТ: не тестировали;

НП: не применимо.

Экспериментальный пример 4. Фармакокинетика в мышах.

Исследовали фармакокинетику синтезированных соединений в качестве ингибиторов EZH2 в мышах (ICR, возраст 8 недель, самцы).

Группу для перорального введения поддерживали в голодном состоянии со дня перед тестом до 4 ч после введения тестируемого соединения. В день введения тестируемого соединения измеряли вес каждого животного и каждое синтезированное соединение готовили с использованием выбранного растворителя из расчета 30 мг/кг (10 мл/кг). Каждое тестируемое соединение вводили перорально в виде разовой дозы, определенное количество крови брали в заранее определенное время, из нее выделяли плазму и анализировали концентрацию каждого тестируемого соединения в плазме с использованием ЖХ-МС/МС (Waters UPLC H-Class/Xevo TQ; Waters, США). Фармакокинетические коэффициенты рассчитывали путем линейно-логарифмического трапециевидного суммирования формула с использованием программы анализа без учета компарментов Phoenix™ WinNonlin (Certara, США) с построением кривой концентрации в плазме с течением времени. Результаты экспериментального примера 4 показаны в табл. 9.

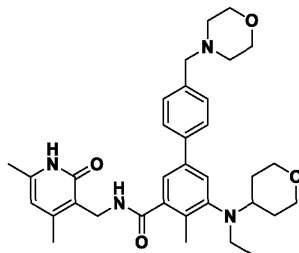
Таблица 9

№ соединения	Площадь под кривой (AUC), нг·ч/мл	Время полужизни (T _{1/2}), ч
4	770	НР
9	14,942 ~ 16,449	2,4 ~ 2,3
13	1,036	НР
39	3,649	НР
48	17,296 ~ 18,676	2,8 ~ 3,2
49	9,963	2,9
50	12,239	2,5
51	1,523	НР
Контроль А	4,884	0,6
Контроль В	3,425 ~ 5,003	НР ~ 1,0

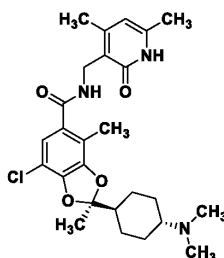
НР: не рассчитывали.

Пример сравнения.

Контроль А представляет собой N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбохамид (таземетостат), синтез которого описан в примере № 44 на с. 220 международной патентной публикации WO 2012/142504. Контроль А имеет следующую структуру:



Контроль В представляет собой (2R)-7-хлор-2-[транс-4-(диметиламино)циклогексил]-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин)-3-ил]метил]-2,4-диметил-1,3-бензодиоксол-5-карбохамид (валеметостат), синтез которого описан в примере № 35 на с. 137 международной патентной публикации WO 2015/141616. Контроль В имеет следующую структуру:



Экспериментальный пример сравнения. Исследование ингибирующей активности в отношении EZH1/EZH2 метилтрансферазы и в отношении ингибирующей активности в отношении роста линий клеток рака крови.

Контроль А [N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбохамид (таземетостат)] и контроль В [(2R)-7-хлор-2-[транс-4-(диметиламино)циклогексил]-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин)-3-ил]метил]-2,4-диметил-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид (валеметостат)], синтезированные в соответствии с методами, описанными в примере сравнения, исследовали для определения их ингибирующих активностей в отношении EZH1/EZH2 метилтрансферазы и в отношении роста линий клеток рака крови в соответствии с методами, описанными в экспериментальных примерах 1 и 2, описанных выше.

Полученные результаты показаны в табл. 6 и 7, приведенных выше.

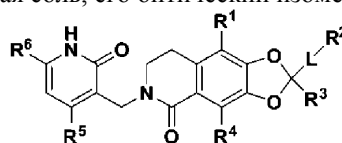
Как видно из табл. 6 и 7, приведенных выше, соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют лучшую ингибирующую активность в отношении EZH1 и/или EZH2 метилтрансферазы, чем контроли А или В, что позволяет предположить, что эти соединения обладают лучшей ингибирующей активностью в отношении роста линий клеток рака крови.

Промышленная применимость

Настоящее изобретение относится к новым производным гетеротрициклического соединения и их применению, а более конкретно к новым производным гетеротрициклического соединения, обладающим ингибирующей активностью в отношении EZH1 (энхансер гомолога 1 Zeste) и/или EZH2 (энхансер гомолога 2 Zeste), их фармацевтически приемлемым солям или фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, выбранное из производных гетеротрициклического соединения следующей формулы 1, его фармацевтически приемлемая соль, его оптический изомер:



Формула 1

при этом R¹ представляет собой H, галоген, циано, C₁₋₆-алкил, C₃₋₆-циклоалкил, C₂₋₆-алкенил, C₂₋₆-алкинил, C₃₋₆-циклоалкенил, C₆₋₁₄-арил, от 5- до 6-членный ароматический гетероциклил, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце, или от 5- до 6-членный алифатический гетероциклил, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбран-

ных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце, и содержащий или не содержащий ненасыщенную связь в части его кольца;

где указанный C₆₋₁₄-арил не замещен или замещен указанным от 5- до 6-членным алифатическим гетероциклом, содержащим 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце;

где указанный от 5- до 6-членный алифатический гетероцикл, содержащий 1 или 2 гетероатома, независимо выбранных из группы, состоящей из N, O и S в его кольце, и содержащий или не содержащий ненасыщенную связь в части его кольца, является незамещенным или замещенным C₁₋₆-алкилом;

L представляет собой связь или -CH₂-;

R² представляет собой 3-(диметиламино)пропил, 3-(диметиламино)циклобутил, циклопентил, 3-(диметиламино)циклопентил, циклогексил, 4-метоксициклогексил, 4-аминоциклогексил, 4-(метиламино)циклогексил, 3-(диметиламино)циклогексил, 4-(диметиламино)циклогексил, 4-(этиламино)циклогексил, 4-(этил(метил)амино)циклогексил, 4-(диэтиламино)циклогексил, 4-(пиперидин-1-ил)циклогексил, 4-(пирролидин-1-ил)циклогексил, 4-(1-гидроксипропилкарбониламино)циклогексил, тетрагидро-2H-пиранил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-4-ил, 1-(2-гидроксипропилоил)пиперидин-4-ил, 3,5-диметилизоксазол-4-ил или 1-метил-1H-индол-5-ил, при этом

R³ представляет собой метил;

R³ представляет собой C₁₋₆-алкил;

R⁴ представляет собой H, галоген или C₁₋₆-алкил;

R⁵ представляет собой C₁₋₆-алкил или C₁₋₆-алкокси;

R⁶ представляет собой C₁₋₆-алкил.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, галоген, циано, метил, этил, циклопропил, винил, этинил, фенил, изопропенил, изопропил, циклопентенил, циклопентил, циклогексенил, циклогексил, фуранил, пиридин, пиразолил, дигидропиранил или тиазолил.

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, циано, хлор, бром, метил, этил, изопропил, винил, этинил, проп-1-ен-2-ил, циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклопентенил, циклогексенил, фенил, 4-(морфолин-4-илметил)фенил, 3,6-дигидро-2H-пиранил, фуранил, тиазолил, 1-метил-1H-пирозол-4-ил или пиридинил.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение формулы 1 выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

(2S)-4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она;

(2R)-4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она;

4,9-дихлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

2-(транс-4-аминоциклогексил)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

(2S)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она;

(2R)-9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она;

9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(цис-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

9-хлор-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

9-хлор-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-6-((6-метил-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(этиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

9-хлор-2-(транс-4-(диэтиламино)циклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;

9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 (2S)-9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она;
 (2R)-9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-она;
 9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-винил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-этинил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 9-циклопропил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(4-(морфолинометил)фенил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-фенил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 9-циклопентил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 9-(циклогекс-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 9-циклогексил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(проп-1-ен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-изопропил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-этил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 9-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиазол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он;
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-5(6H)-он; и
 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксолло[4,5-g]-изохинолин-9-карбонитрил.

5. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-4 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, предназначенная для лечения рака или опухоли, излечиваемой посредством ингибирования ферментативной активности EZH1 (энхансер гомолога 1 Zeste) и/или EZH2 (энхансер гомолога 2 Zeste).

7. Фармацевтический препарат, содержащий указанную фармацевтическую композицию по п.5.

8. Фармацевтический препарат по п.7, выполненный в форме таблеток, пилюль, порошка, капсул, сиропа или эмульсии.

9. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-4 для лечения рака или опухоли.

