

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **047580**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2024.08.08

(21) Номер заявки

202292724

(22) Дата подачи заявки

2021.04.22

(51) Int. Cl. **C07D 401/14** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ Nrf2

(31) **2005852.5**(32) **2020.04.22**(33) **GB**(43) **2023.02.14**(86) **PCT/GB2021/050975**(87) **WO 2021/214472 2021.10.28**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

С4Х ДИСКАВЕРИ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:

**Лукас Кэти Луиз, Блэйни Эмма
 Луиз, Мартин Барри Филлип, Новак
 Торстен, Рэй Николас Чарльз,
 Крапмлер Саймон Росс, Сьюард
 Эйлин Мэри, Хинд Джордж (GB)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
 Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
 А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
 Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

(56) **WO-A1-2020084300**

HONGBIN DAI ET AL.: "Development of Novel Nrf2/ARE Inducers Bearing Pyrazino[2,1-a]isoquinolin Scaffold with Potent In Vitro Efficacy and Enhanced Physicochemical Properties", *MOLECULES*, vol. 22, no. 9, 1 September 2017 (2017-09-01), page 1541, XP055649795, DE, ISSN: 1433-1373, DOI: 10.3390/molecules22091541, the whole document

BENJAMIN G. RICHARDSON ET AL.: "Replacement of a Naphthalene Scaffold in Kelch-like ECH-Associated Protein 1 (KEAP1)/Nuclear Factor (Erythroid-derived 2)-like 2 (NRF2) Inhibitors", *JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY*, vol. 61, no. 17, 20 August 2018 (2018-08-20), pages 8029-8047, XP055642376, US, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.8b01133, the whole document

WO-A1-2018181345**WO-A1-2013067036**

(57) Изобретение относится к соединениям, которые являются активаторами Nrf2. Соединения характеризуются структурной формулой (I), определенной в изобретении. Изобретение также относится к способам получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с активацией Nrf2.

B1**047580****047580****B1**

Введение

Настоящее изобретение относится к тетрагидроизохинолиновым соединениям. Более конкретно, настоящее изобретение относится к тетрагидроизохинолиновым соединениям, которые являются активаторами Nrf2. Настоящее изобретение также относится к способам получения данных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с активацией Nrf2 и/или ингибированием белок-белковых взаимодействий Keap1-Nrf2.

Предпосылки изобретения

Ядерный фактор-2, родственник эритроидному фактору-2 (Nrf2), представляет собой транскрипционный фактор с основным доменом типа лейциновой застёжки (bZIP) и является представителем семейства Cap 'n' Collar (CNC) транскрипционных факторов. Он является главным ключом в индуцируемой системе клеточной защиты, опосредовании экспрессии более 100 генов, связанных с окислительным стрессом, которые включают ферменты детоксикации фазы I и II и антиоксидантные белки. Все данные гены содержат антиоксидант-респонсивный элемент (ARE) в регуляторных областях своих промоторов, который является мишенью для связывания Nrf2. В основных условиях уровни Nrf2 находятся под строгим контролем адапторного белка Keap1, цитозольного актин-связанного репрессорного белка, который связывается с Nrf2 и приводит к протеасомной деградации посредством комплекса убиквитинлигазы E3 на основе Cul3. В условиях окислительного стресса Keap1 инактивируется, что приводит к увеличению уровня *de novo* синтезированного Nrf2, который подвергается транслокации в ядро, связывается с ARE, при этом происходит повышение экспрессии цитопротекторных генов.

Было показано, что экспрессия mRNA Nrf2 у субъектов с COPD была значительно ниже экспрессии у контрольных субъектов, и уровень mRNA Nrf2 отрицательно коррелировал с числом условных лет курения. Уровень белка Nrf2 у субъектов с COPD был значительно ниже уровня у контрольных субъектов. Апоптоз клеток A549, индуцированный CSE, увеличивался зависимым от времени и зависимым от концентрации образом и значительно увеличивался при нокдауне Nrf2 (Yamada, BMC Pulmonary Medicine, doi:10.1186/s12890-016-0189-1). Следовательно, повышение уровней Nrf2 в легких пациентов с COPD должно приводить к снижению интенсивности воспалительных процессов, которые приводят к пагубным модификациям структуры легкого, и замедлять прогрессирование заболевания. Также можно ожидать, что Nrf2 покажет благоприятные результаты при других респираторных заболеваниях, при которых присутствуют компоненты окислительного стресса (Cho, Toxicol Appl Pharmacol, doi:10.1016/J.taap.2009.07.024), таких как острая, хроническая и тяжелая астма (Sussan, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, doi:10.1152/ajplung.00398.2014), острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром с сопутствующим синдромом полиорганной дисфункции или без него (Yan, Free Radical Biol Med, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.557; de la Vega Curr Pharmacol Rep, doi:10.1007/s40495-016-0053-2), легочный фиброз, в том числе идиопатический легочный фиброз (Kikuchi, Respir Res, doi:10.1186/1465-9921-11-31) и муковисцидоз (Chen, PLoS One, doi:10.1371/journal.pone.0003367). Действительно, комбинация цитопротекции путем восстановления окислительно-восстановительного и белкового гомеостаза, содействие разрешению воспаления и облегчение восстановления в легких с помощью активаторов Nrf2 продемонстрировала их потенциал для лечения COVID-19 (Cuadrado et al., Trends Pharmacol Sci, doi:10.1016/j.tips.2020.07.003).

На моделях атеросклероза, ишемии, реперфузии, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности было продемонстрировано свойство Nrf2 обеспечивать защиту сердца (Chen, Physiol Genomics, doi:10.1152/physiolgenomics.00041.2017). Недавно завершили исследования фазы II активатора Nrf2, бардоксолон-метила, на пациентах с легочной артериальной гипертензией (ПАН), при этом продолжается исследование фазы III, основанное на значительных улучшениях по показателю "дистанция, проходимая за 6 мин". Бардоксолон вступает в реакцию с Keap1 с образованием ковалентной связи, но также следует ожидать, что соединения, активирующие Nrf2 посредством механизмов, альтернативных связыванию Keap1, будут терапевтически применимы при ПАН, особенно у пациентов, у которых также имеется сопутствующее нарушение со стороны соединительной ткани (СТД), такое как склеродермия или красная волчанка. Окислительный стресс повышается в пораженном миокарде, что приводит к возрастанию уровней активных форм кислорода, которые оказывают негативное воздействие на сердечную функцию (Bolli, Circ, doi:10.1161/circ.76.2.3111744). Было показано, что активация Nrf2 подавляет окислительный стресс миокарда, апоптоз клеток сердца, гипертрофию, фиброз и нарушение функции миокарда на мышечных моделях перегрузки давлением (Wang, J Card Failure, doi:10.1016/j.cardfail.2012.06.003) и защищает от сердечной ишемии/реперфузионного повреждения на моделях грызунов (Zhang, J Mol Cell Cardiol, doi:10.1016/j.yjmcc.2010.05.01). Кроме того, избыточная выработка оксидантов, наносящих ущерб механизмам антиоксидантной защиты в сердечно-сосудистой системе, также была описана при метаболических заболеваниях, таких как ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет, где активация Nrf2 также была предложена в качестве перспективной терапевтической стратегии (da Costa, Front Pharmacol., doi:10.3389/fphar.2019.00382). Кроме того, активатор Nrf2, сульфорофан, снижает выработку глюкозы в печени и улучшает контроль уровня глюкозы у пациентов с диабетом 2 типа (Axelsson, Sci Transl Med., doi:10.1126/scitranslmed.aah4477) и было показано, что бардоксолон-метил вызывает потерю веса у

пациентов с ожирением в целом пропорционально исходному BMI наряду с улучшением гликемического контроля (Chertow et al., *J Diabetes Complications*, doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.09.005). Возрастная митохондриальная дисфункция и окислительное повреждение являются основными причинами многочисленных проблем со здоровьем, включая саркопению и сердечнососудистые заболевания, и лечение стареющих мышц активатором Nrf2, представляющим собой сульфорафан, восстанавливало активность Nrf2, функцию митохондрий, функцию сердца, переносимость физических нагрузок, толерантность к глюкозе и активацию/дифференцировку сателлитных клеток скелетных мышц (Bose et al., *Aging cell*, doi:10.1111/ace.13261). Таким образом, ожидается, что лекарственные средства, приводящие к активации Nrf2, должны быть применимы при целом ряде сердечнососудистых и метаболических заболеваний, включая без ограничения атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и восстановление после него, ремоделирование сердца, виды сердечной аритмии, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, диабетическую нефропатию, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет (1 типа или 2 типа) и инсулинорезистентность.

Субарахноидальное кровоизлияние (SAH) представляет собой тяжелейшее состояние с высокой болезненностью и высокими уровнями смертности вследствие отсутствия эффективной терапии. Раннее повреждение головного мозга (EBI) и спазм сосудов головного мозга (CVS) представляют собой два наиболее важных патофизиологических механизма повреждения головного мозга и являются признаками неблагоприятных исходов для пациентов с SAH (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0261474, SFX01 After Subarachnoid Haemorrhage (SAS)). Доказательства, полученные при экспериментальном исследовании SAH, указывают на защитную роль пути Nrf2/ARE в EBI и CVS после SAH. Введение сульфорафана (SFN) крысам после SAH увеличивает активность пути Nrf2-ARE, ослабляет спазм сосудов в базилярных артериях и подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов (Zhao, *Brain Res.*, doi: 10.1016/j.brainres.2016.09.035). Внутримозговое кровоизлияние (ICH) представляет собой первичное событие у 10-15% из 15 миллионов случаев инсульта, происходящих ежегодно по всему миру. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что активаторы Nrf2 быстро увеличивали экспрессию HO-1 в астроцитах и снижали их уязвимость к действию гемоглобина или гемина. Системное лечение с помощью низкомолекулярных активаторов Nrf2 повышало экспрессию HO-1 в периваскулярных клетках, в частности астроцитах. При тестировании на мышинных или крысиных моделях ICH активаторы Nrf2 постоянно демонстрировали защитный эффект, улучшая барьерную функцию и ослабляя отек, воспаление, гибель нейронов и неврологические дефициты (Chen-Roetling, *Curr Pharm Des*, doi:10.2174/1381612822666161027150616). Ишемический инсульт индуцирует активные формы кислорода, вызывая окислительные и воспалительные ответы при ишемическом поражении головного мозга. На настоящий момент рекомбинантный тканевой активатор плазминогена является единственным доступным средством терапии для лечения ишемического инсульта. Однако лечение не предупреждает окислительный стресс и воспаление при ишемическом поражении головного мозга. D3T, серосодержащее диэтиленовое соединение, содержится в овощах семейства Крестоцветные, причем сообщалось, что оно индуцирует антиокислительные гены за счет активации Nrf2. Было показано, что D3T (Yen, *J Immunol* 2017, 198 (1 supplement) 206.20) ослабляет инфаркт головного мозга и уменьшает интенсивность проявления неврологических дефицитов у животных с инсультом. Кроме того, D3T снижало инфильтрацию в ЦНС воспалительных иммунных клеток, включая нейтрофилы и моноциты, при ишемическом поражении головного мозга. Более того, D3T-индуцированное подавление выработки воспалительных цитокинов наблюдали в микроглии дикого типа, но не в микроглии, дефицитной по Nrf2. Более того, защитный эффект D3T, заключающийся в ослаблении инфаркта при ишемическом поражении головного мозга, исчезает у дефицитных по Nrf2 животных с инсультом и у животных с инсультом, которым вводили ингибитор HO-1. Такие результаты позволяют предположить, что D3T-опосредованное подавление воспаления при ишемическом поражении головного мозга опосредуется за счет пути Nrf2/HO-1, и, следовательно, целенаправленное воздействие на путь Nrf2/HO-1 может представлять собой перспективную терапевтическую стратегию для уменьшения интенсивности воспаления нервной ткани при ишемическом инсульте.

Полагают, что Nrf2 играет ключевую роль при некоторых типах гемоглобинопатии, таких как бета-талассемия и серповидноклеточная анемия (SCD). SCD представляет собой рецессивное наследственное нарушение, вызванное одной миссенс-мутацией, которая приводит к появлению гемоглобина S с мутантным белком бета-глобином (HbS). При низких концентрациях кислорода HbS полимеризуется, что приводит к появлению деформированных красных кровяных клеток, которые подвержены разрыву, при этом они высвобождают свободный гем в плазму крови. Обусловленные этим окислительный стресс и воспаление приводят к повреждениям во многих органах тела. Было показано, что разрушение Keap1 и обусловленная этим конститутивная активация Nrf2 приводят к улучшенным исходам в SCD-модели на мышах (Zhu, *Blood*, doi:10.1182/blood-2017-10-810531; Keleku-Lukwete *PNAS*, doi:10.1073/pnas.1509158112). Было показано, что активация Nrf2 замедляет прогрессирование гемолитической анемии и дисфункции органов (Ghosh, *JCI Insight*, doi: 10.1172/jci.insight.81090), а утрата функции Nrf2 ухудшает патофизиологию SCD у мышей, трансгенных по SCD (Zhu, *Blood*, doi.org/10.1182/blood-2017-10-810531). Глобальная активация Nrf2 с помощью известного соединения D3T снижает леталь-

ность в модели острого грудного синдрома, индуцированного гемом, на мышцах, трансгенных по SCD (Ghosh, Brit. J. Haematology doi: 10.1111/bjh.15401). Кроме того, также было показано, что активаторы Nrf2 модулируют экспрессию фетального гемоглобина (HbF) за счет непосредственного связывания с промотором гамма-глобина и модификации структуры хроматина в локусе бета-глобина. В случае серповидных эритроидных клеток Nrf2 обеспечивает уникальные положительные результаты за счет индуцирования HbF, служащего для ингибирования полимеризации гемоглобина S и защиты от окислительного стресса, обусловленного хроническим гемолизом (Zhu, Exp Biol Med doi: 10.1177/1535370219825859). Таким образом, разработка низкомолекулярных активаторов Nrf2 потенциально может уменьшать клиническую степень тяжести серповидно-клеточной анемии и других заболеваний, таких как бета-талассемия, при которых повышение уровня HbF оказывает положительный эффект.

Функция Nrf2 изменяется при многих нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, лобно-височная деменция, рассеянный склероз и наследственная атаксия Фридрейха (Dinkova-Kostova, FEBS, doi: 10.1111/febs. 14379). Активация Nrf2 смягчает многие патогенные процессы, вовлеченные в такие нейродегенеративные расстройства, за счет активации механизмов антиоксидантной защиты, ингибирования воспаления, улучшения митохондриальной функции и поддержания белкового гомеостаза. Для низкомолекулярных фармакологических активаторов Nrf2 показаны защитные эффекты на многочисленных животных моделях нейродегенеративных заболеваний (Joshi, Neurobiol Aging, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.004; Alarcon-Aguilar, Neurobiol Aging, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.143) и в культурах клеток человека, экспрессирующих мутантные белки. Текфидера (диметилфумарат) активирует Nrf2 (в дополнение к другим механизмам), и она одобрена в США для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. Активатор Nrf2, омавелоксолон (RTA-408), в настоящее время проходящий испытания фазы II в отношении лечения наследственного нейродегенеративного расстройства, атаксии Фридрейха, удовлетворил требования касаясь его первичной конечной точки, заключающиеся в изменении по модифицированной шкале оценок атаксии Фридрейха (mFARS) относительно плацебо после 48 недель лечения. Следовательно, целенаправленное воздействие на передачу сигнала с участием Nrf2 может обеспечивать возможный метод лечения для отсрочки проявления, замедления прогрессирования и уменьшения интенсивности симптомов нейродегенеративных расстройств. Из-за роли окислительного стресса и митохондриальной дисфункции в расстройствах ЦНС также было предложено лечение хронической боли и шизофрении с помощью активаторов Nrf2.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой аутоиммунное заболевание, которое вызывает хроническое воспаление суставов и характеризуется периодами обострений заболевания и ремиссиями. Иногда могут поражаться множественные суставы, что приводит к постоянному разрушению и деформации сустава. Было обнаружено, что Nrf2 активирован в суставах мышей с артритом и пациентов с РА. Мыши, нокаутные по Nrf2, имеют более тяжелые поражения хряща и более выраженное окислительное повреждение, при этом экспрессия генов-мишеней для Nrf2 усиливается у мышей с Nrf2 дикого типа, а не у нокаутных мышей, в ходе развития артрита, индуцированного антителами (Wtuck, BMJ Annals of Rheumatic Diseases, doi: 10.1136/ard.2010.132720). В дополнение к этому, на животной модели ревматоидного артрита при применении переноса сыворотки крови от мышей, трансгенных по K/VxN, мышам с Nrf2(-/-) дефицит Nrf2 увеличивал частоту возникновения артрита, и животные демонстрировали распространенное заболевание, поражающее как передние, так и задние лапы (Maicas, Antioxidants & Redox Signaling, doi:10.1089/ars.2010.3835).

Язвенный колит (UC) и болезнь Крона (CD) представляют собой хронические рецидивирующе-ремиттирующие формы воспалительного заболевания кишечника (IBD), которые вызваны дисфункцией кишечного эпителия. Повреждение клеток кишечного эпителия может нарушать барьерную функцию кишечного эпителия, содействуя развитию аномального иммунного ответа и воспалительных состояний. Таким образом, интактный кишечный эпителий имеет первостепенное значение для здорового кишечника, и цитопротекторные средства, которые могут целенаправленно воздействовать на клетки кишечного эпителия, оказывали бы положительный эффект при лечении UC и CD. Уровни антиоксидантов и биомаркеры окислительного стресса, как правило, коррелируют с тяжестью заболевания в IBD, и количество полногеномных ассоциативных исследований связывают однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), ассоциированные с IBD, с несколькими генами, вовлеченными в ответ на окислительный стресс, многие из которых контролируют посредством Nrf2 (Khor et al., Nature, doi:10.1038/nature10209). CPUY192018, низкомолекулярный ингибитор белок-белкового взаимодействия Keap1-Nrf2 (и, следовательно, активатор Nrf2), продемонстрировал цитопротекторный эффект на экспериментальной модели UC, индуцированной под действием декстрансульфата натрия, как в клетках NCM460, так и в толстой кишке мыши (Lu, Scientific Reports, doi:10.1038/srep26585). Также было показано, что мыши, нокаутные по Nrf2, демонстрируют повышенную восприимчивость к колоректальному раку, ассоциированному с колитом (Khor, Cancer Prev Res (Phila), doi:10.1158/1940-6207). Фумадерм, смесь диметилфумарата (DMF) и трех солей моноэтилфумарата, получил разрешение в Германии в 1994 г. для лечения псориаза. Было показано, что близкая биоактивная форма DMF, представляющая собой монометилфумарат (MMF), повышает уровни Nrf2 и его уровни в ядре у первичных кератиноцитов мыши и приводит к усиленной экспрессии mRNA некоторых эффекторов, расположенных ниже в пути Nrf2, таких как гемоксигеназа-1 и

пероксиредоксин-6 (Helwa, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, doi:10.1124/jpet.116.239715). Положительные результаты лечения с помощью активаторов Nrf2 могут наблюдаться при других кожных заболеваниях, таких как индуцированные облучением дерматит/повреждение кожи, атопический дерматит и заживление ран (Wu et al., *Mol Med Rep.* 2019 Aug;20(2):1761-1771).

Было показано, что активация Nrf2 оказывает положительные эффекты при заболеваниях как печени, так и почек. NAFLD (неалкогольная жировая болезнь печени) считается главной причиной хронического заболевания печени по всему миру. NAFLD представляет спектр заболеваний, некоторые из которых могут прогрессировать в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (HCC). Хотя все подтипы NAFLD повышают риск развития явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности, NASH (неалкогольный стеатогепатит) является основным диагностическим подтипом NAFLD, который указывает на предрасположенность пациентов к развитию цирроза и осложнений, связанных с печенью. В настоящее время имеются одобренные лекарственные средства для лечения NAFLD и NASH. Однако нокаут Nrf2 у мышей значительно усиливает предрасположенность к развитию NASH, стимулируемому либо рационом с дефицитом метионина и холина (MCD) (Chowdry, *Free Radic Biol Med*, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.007), либо рационом с высоким содержанием жиров (HF) (Okada, *J Gastroenterol*, doi:10.1007/s00535-012-0659-z), и было показано, что фармакологическая активация Nrf2 обращает развитие NASH на мышинных моделях (Sharma, *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, doi:10.1016/j.jcmgh.2017.11.016). Положительные результаты лечения с помощью активаторов Nrf2 могут наблюдаться при других заболеваниях печени, таких как индуцированное токсинами заболевание печени, вирусный гепатит и цирроз. Молекулы окислительного стресса, такие как активные формы кислорода, накапливаются в почках животных моделей острой почечной недостаточности (AKI), в силу чего Nrf2 является временно и незначительно активированным. Генетическое или фармакологическое усиление активности Nrf2 в почечных канальцах в значительной степени уменьшает интенсивность повреждения, связанного с AKI, и предупреждает прогрессирование AKI в хроническое заболевание почек (CKD) за счет снижения окислительного стресса. Однако клиническое испытание фазы III, проводимое с ингибитором KEAP1, CDDO-Me или бардоксолон-метилом, на пациентах с CKD стадии 4 и сахарным диабетом 2 типа (T2DM) было остановлено из-за возникновения явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Поскольку в недавних основных исследованиях накопились положительные эффекты ингибиторов KEAP1 на средних стадиях CKD, испытания фазы II были начаты повторно. Данные из продолжающихся проектов демонстрируют, что активатор Nrf2/ингибитор KEAP1 увеличивает скорость клубочковой фильтрации у пациентов с CKD стадии 3 и T2DM без опасений по поводу безопасности (Nezu, *Am J Nephrol*, doi:10.1159/000475890). Воспалительные реакции и окислительный стресс причастны к патогенезу фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), распространенного хронического заболевания почек с относительно неблагоприятным прогнозом и неудовлетворительными схемами лечения. CXA-10, который приводит к активации путей Nrf2, в настоящее время проходит клинические испытания в отношении фокально-сегментарного гломерулосклероза (FIRSTx - Исследование перорального приема CXA-10 при первичном фокально-сегментарном гломерулосклерозе (FSGS); clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422510). В испытаниях фазы II было показано, что бардоксолон-метил приводит к значительному улучшению почечной функции у пациентов с одним из аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD), CKD, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефropатии (IgAN) или FSGS после 12 недель лечения (<https://www.reatapharma.com/press-releases/reata-announces-positive-phase-2-data-for-bardoxolone-methyl-in-patients-with-focal-segmental-glomerulosclerosis-and-in-patients-from-all-four-cohorts-of-phoenix/>). Синдром Альпорта представляет собой вторую наиболее распространенную врожденную причину почечной недостаточности, вызванной генетическим дефектом в коллагене IV типа, компоненте при построении базальной мембраны клубочков. Поскольку полагают, что бардоксолон-метил воздействует на лежащие в основе патологические процессы, ассоциированные с нарушением митохондриальной функции, воспалением и окислительным стрессом, в настоящее время его исследуют на таких пациентах, полагая, что активаторы Nrf2 будут потенциально применимы при данном заболевании.

Окислительный стресс играет важнейшую роль в возникновении и прогрессировании рака (Gorini, *Nat Rev Drug Discov.*, doi:10.1038/nrd4002). Вследствие важности Nrf2 в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза клетки, считается, что он является цитопротекторным транскрипционным фактором и супрессором опухоли. При нижних гомеостатических уровнях Nrf2 может элиминировать ROS, канцерогены и другие средства, повреждающие ДНК, что ведет к ингибированию возникновения и метастазирования опухоли (Milkovic et al. *Redox Biol.* doi:10.1016/j.redox.2017.04.013). Компания Evgen в настоящее время проводит исследование "SFX-01 (комплекс сульфорафана-циклодекстрина) при лечении метастатического рака молочной железы и его оценка (STEM)" (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970682), которое предусматривает ER+/HER-метастатический рак молочной железы. Было показано, что производные бардоксолон предупреждают развитие рака легкого, индуцированного винилкарбаматом у мышей A/J (Liby, *Cancer Res.* doi: 10.1158/0008-5472). Таким образом, активаторы Nrf2 могут играть роль в предупреждении рака.

Возрастная макулярная дегенерация (AMD) является основной причиной слепоты в западных странах, а окислительный стресс играет главную роль в патогенезе и прогрессировании AMD. Было показа-

но, что активаторы Nrf2 способны защищать культивируемые клетки, имитирующие внешний слой сетчатки, от окислительного стресса, что предполагает возможность сохранения зрения у пациентов с ранней стадией AMD (Bellezza, Front Pharmacol. 2018; 9: 1280). Кроме того, активаторы Nrf2 также могут применяться при других болезнях глаз, таких как эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса и увеит.

Недавно также было высказано предположение, что активаторы Nrf-2 пригодны при лечении преэклампсии за счет подавления окислительного стресса и апоптоза эндотелиальных клеток (Jiang et al., Oxid Med Cell Longev doi: 10.1155/2021/8839394). Следовательно, имеется существующая потребность в средствах, способных к активации Nrf2, учитывая роль Nrf2 при множестве показаний.

Краткое описание изобретения

В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, определенные в данном документе.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в терапии.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией Nrf2, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

Примеры заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2, включают хроническую обструктивную болезнь легких, астму, легочную артериальную гипертензию, сахарный диабет, хроническое заболевание почек, язвенный колит, болезнь Крона, воспалительное заболевание кишечника, наследственную атаксию Фридрейха, серповидно-клеточную анемию и неалкогольный стеатогепатит.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита. В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ синтеза соединения или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе. В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединения или его фармацевтически приемлемая соль, которые можно получать, или получаемые, или непосредственно получаемые с помощью способа синтеза, определенного в данном документе.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены новые промежуточные соединения, определенные в данном документе, которые подходят для применения в любом из способов синтеза, изложенных в данном документе.

Предпочтительные, подходящие и необязательные признаки любого конкретного аспекта настоящего изобретения являются также предпочтительными, подходящими и необязательными признаками любого другого аспекта.

Подробное описание изобретения

Определения.

Если не указано иное, следующие термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

Следует понимать, что ссылки на "осуществление лечения" или "лечение" включают профилактику, а также облегчение наблюдаемых симптомов состояния. Следовательно, "осуществление лечения" или "лечение" медицинского состояния, расстройства или состояния включает: (1) предупреждение или замедление проявления клинических симптомов медицинского состояния, нарушения или состояния, развивающихся у человека, который может страдать от медицинского состояния, расстройства или состояния или быть предрасположенным к ним, но еще не испытывает клинических или субклинических симптомов медицинского состояния, расстройства или состояния или они еще не проявлялись у него, (2) подавление развития медицинского состояния, расстройства или состояния, т.е. остановка, снижение скорости или замедление развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) смягчение или ослабление проявления заболевания, т.е. инициирование регресса медицинского состояния, расстройства или состояния или по меньшей мере одного из их клинических или субклинических симптомов.

"Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет меняться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также от возраста, веса млекопитающего, подлежащего лечению, и т.п.

В данном описании термин "алкил" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Ссылки на индивидуальные алкильные группы, такие как "пропил", ограничиваются только вариантом с прямой цепью, а ссылки на индивидуальные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как "изопропил", ограничиваются только вариантом с разветвленной цепью. Например, "(C₁₋₆)алкил" включает (C₁₋₄)алкил, (C₁₋₃)алкил, пропил, изопропил и трет-бутил. Аналогичные правила применимы к другим радикалам, например, "фенил(C₁₋₆)алкил" включает фенил(C₁₋₄)алкил, бензил, 1-фенилэтил и 2-фенилэтил.

В данном описании термин "алкилен" включает двухвалентные алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Например, "C₁₋₄алкилен" включает метилен (-CH₂-), этилен (-CH₂CH₂-), пропилен и бутилен.

В данном описании термин "алкокси" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью, связанные одинарной связью с атомом кислорода. Например, "C₁₋₄алкокси" включает метокси, этокси, изопропокси и трет-бутокси.

Термин "(C_{m-n})" или "группа (C_{m-n})", применяемый отдельно или в качестве префикса, относится к любой группе, содержащей от m до n атомов углерода.

"Циклоалкил" означает углеводородное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее атомы углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил.

Бициклические кольца могут быть конденсированными или соединенными спиромсвязью; примеры бициклических циклоалкильных групп включают бицикло[2.2.2]октан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[1.1.1]пентан, спиро[2.4]гептан, бицикло[4.1.0]гептан и бицикло[2.2.1]гептан.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром и йоду.

Термин "галогеналкил" применяется в данном документе для обозначения алкильной группы, в которой соответственно один или несколько атомов водорода были заменены атомами галогена (например, фтора). Примеры галогеналкильных групп включают фторалкильные группы, такие как -CHF₂, -CH₂CF₃, или перфторалкильные/алкокси-группы, такие как -CF₃ или -CF₂CF₃.

Термин "гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероцикл" означает неароматическую(-ие) насыщенную(-ые) или частично насыщенную(-ые) моноциклическую(-ие), конденсированную(-ые), мостиковую(-ые) или спиробициклическую(-ие) гетероциклическую(-ие) кольцевую(-ые) систему(-ы). Моноциклические гетероциклические кольца содержат приблизительно 3-12 (предпочтительно от 3 до 7) атомов кольца, при этом 1-5 (предпочтительно 1, 2 или 3) гетероатомов в кольце, выбранных из атомов азота, кислорода или серы. Бициклические гетероциклы содержат от 7 до 17 атомов-членов, предпочтительно 7-12 атомов-членов, в кольце. Бициклические гетероциклические кольца могут быть конденсированными, спиро-или соединенными мостиковой связью кольцевыми системами. Примеры гетероциклических групп включают циклические простые эфиры, такие как оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, диоксанил, и замещенные циклические простые эфиры. Азотсодержащие гетероциклы включают, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротриазинил, тетрагидропирозинил и т.п. Типичные серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротиенил, дигидро-1,3-дитиол, тетрагидро-2Н-тиопиран и гексагидротиопиран. Другие гетероциклы включают дигидрооксазолил, дигидроизоксазолил (такой как 4,5-дигидроизоксазолил), дигидропиридинил (такой как 1,2-дигидропиридинил или 1,6-дигидропиридинил), тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиоксазолил, тетрагидрооксазазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил,

тиоморфолинил, тетрагидропиримидинил, диоксолинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил и октагидробензотиазолил. В понятие "серосодержащие гетероциклы" также включены гетероциклы с окисленным атомом серы, содержащие группы SO или SO₂. Примеры включают сульфоксидные и сульфоновые формы тетрагидротиенила и тиоморфолинила, такие как тетрагидротиен-1,1-диоксид и тиоморфолинил-1,1-диоксид. Подходящими представителями гетероциклических групп, несущих 1 или 2 оксо- (=O) или тиоксо- (=S) заместителей, являются, например, 2-оксопирролидинил, 2-тиоксопирролидинил, 2-оксоимидазолидинил, 2-тиоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5-диоксоимидазолидинил или 2,6-диоксопиперидинил. Конкретные гетероциклические группы представляют собой насыщенные моноциклические 3-7-членные гетероциклы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, например, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил или гомопиперазинил. Как будет понятно специалисту в данной области техники, любой гетероцикл может быть связан с другой группой посредством любого подходящего атома, как, например, посредством атома углерода или азота. Предпочтительно термин "гетероцикл", "гетероциклический" или "гетероцикл" будет относиться к 4-, 5-, 6- или 7-членным моноциклическим кольцам, определенным выше.

Термин "гетероарил" или "гетероароматический" означает ароматическое моно-, би- или полициклическое кольцо, содержащее один или несколько (например, 1-4, в частности, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода или серы. Примерами гетероарильных групп являются моноциклические и бициклические группы, содержащие от пяти до двенадцати членов кольца, и чаще от пяти до десяти членов кольца. Гетероарильная группа может представлять собой, например, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 9- или 10-членное бициклическое кольцо, например, бициклическую структуру, образованную из конденсированных пяти- и шестичленных колец или двух конденсированных шестичленных колец. Каждое кольцо может содержать до приблизительно четырех гетероатомов, как правило, выбранных из атомов азота, серы и кислорода. Как правило, гетероарильное кольцо будет содержать до 3 гетероатомов, чаще до 2, например, один гетероатом. В одном варианте осуществления гетероарильное кольцо содержит по меньшей мере один атом азота кольца. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или, по сути, неосновными, как в случае азота в индоле или пирроле. В целом число основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые заместители аминогруппы в кольце, будет составлять меньше пяти. Предпочтительно термин "гетероарил" или "гетероароматический" будет относиться к 5- или 6-членным моноциклическим гетероарильным кольцам, определенным выше.

Неограничивающие примеры гетероарила включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазенил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индазолил, пуринил, бензофуразаинил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, нафтиридинил, карбазолил, феназинил, бензизохинолинил, пиридопиразинил, тиено[2,3-b]фуранил, 2H-фуро[3,2-b]-пиранил, 5H-пиридо[2,3-d]-о-оксазинил, 1H-пиразоло[4,3-d]-оксазолил, 4H-имидазо[4,5-d]тиазолил, пиразино[2,3-d]пиридазинил, имидазо[2,1-b]тиазолил, имидазо[1,2-b][1,2,4]триазинил. "Гетероарил" также охватывает частично ароматические би- или полициклические кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо и одно или несколько других колец представляют собой неароматические, насыщенные или частично насыщенные кольца, при условии, что по меньшей мере одно кольцо содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Примеры частично ароматических гетероарильных групп включают, например, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, дигидробензтиенил, дигидробензфуранил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, бензо[1,3]диоксолил, 2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиенил, 4,5,6,7-тетрагидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-b]пиразинил, 3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридинил, 5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]оксазинил, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазолил, 6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазолил, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридинил, 6,7-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[5,1-c][1,4]оксазинил и 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[d][1,2,3]триазол-5-ил.

Неограничивающие примеры пятичленных гетероарильных групп включают без ограничения пирролильную, фуранильную, тиенильную, имидазолильную, фуразанильную, оксазолильную, оксадиазолильную, оксатриазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, изотиазолильную, пиразолильную, триазолильную и тетразолильную группы.

Неограничивающие примеры шестичленных гетероарильных групп включают без ограничения пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил и триазинил. Конкретные неограничивающие примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают без ограничения бензофуранильную, бензотиофенильную, бензимидазолильную, бензоксазолильную, бензизоксазолильную, бензотиазолильную, бензотиоиазолильную, изобен-

зофуранильную, индолильную, изоиндолильную, индолизинильную, индолинильную, изоиндолинильную, пуринильную (например, аденинильную, гуанинильную), индазолильную, бензодиоксилильную, пирролопиридиновую и пиролопиридиновую группы.

Конкретные неограничивающие примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных шестичленных кольца, включают без ограничения хиолинильную, изохиолинильную, хроманильную, тиохроманильную, хроменильную, изохроменильную, хроманильную, изохроманильную, бензодиоксанильную, хиолизилильную, бензоксазинильную, бензодиазинильную, пиридопиридилильную, хиноксалинильную, хиназолинильную, циннолинильную, фталазинильную, нафтиридилильную и птеридинильную группы.

Конкретные неограничивающие примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих пятичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают без ограничения 6,7-дигидро-5Н-пирроло[2,1-с][1,2,4]триазол, 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-с][1,2,3]триазол и 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[d][1,2,3]триазол-5-ил.

Термин "арил" означает циклическое или полициклическое ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 12 атомов углерода. Термин арил включает как одновалентные формы, так и двухвалентные формы. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил и т.п. В данном конкретном варианте осуществления арил представляет собой фенил или нафтил, в частности фенил.

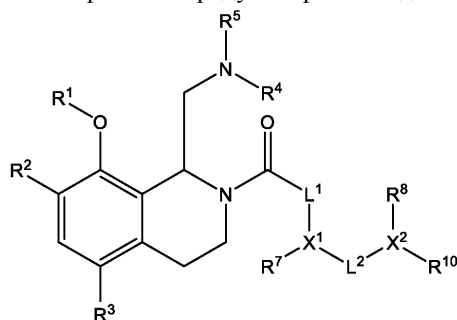
Термин "необязательно замещенный" относится либо к группам, структурам или молекулам, которые замещены, либо к группам, структурам или молекулам, которые не замещены.

В случае, если необязательные заместители выбраны из "одной или нескольких" групп, то следует понимать, что данное определение подразумевает, что все заместители выбраны из одной из указанных групп или заместители выбраны из двух или более указанных групп.

Фраза "соединение по настоящему изобретению" означает такие соединения, которые раскрыты в данном документе как в общем плане, так и конкретным образом.

Соединения по изобретению

В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы (I)



(I),

где X^1 представляет собой азот или группу $-CR^6$;

X^2 представляет собой азот или группу $-C^*R^9$;

R^1 выбран из C_{1-4} алкилен- R^{11} , гетероциклила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, $-C(O)-R^{12}$, SO_2-R^{13} , C_{1-3} алкилен- OR^{14} и гетероарила, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH , C_{1-3} алкокси и циано; и где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH и C_{1-3} алкокси;

R^2 выбран из водорода, фтора, хлора и C_{1-3} алкила;

R^3 выбран из водорода, фтора, хлора, брома, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и циано;

R^4 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой $-C(O)-C_{1-4}$ алкил, $-C(O)-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C(O)-$ гетероарил или $-C(O)-$ арил, где указанные гетероарил и арил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, гидрокси, C_{1-3} алкокси, CO_2R^{15} и циано; или

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо: содержит один или несколько фрагментов $-C(O)-$, присоединенных к атому азота; необязательно содержит один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; необязательно конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом;

необязательно присоединено посредством спирозвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе или 3-6-членному гетероциклическому кольцу и

необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH , C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;

L^1 и L^2 независимо выбраны из связи и $-CR^{21}R^{22}$ -, при условии если L^2 представляет собой связь, X^1 и X^2 одновременно не могут быть азотом;

R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила; или

R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой $C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ или $-C(=O)R^{8c}$;

R^{8a} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{8b} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил, где C_{1-6} алкильная или C_{3-7} циклоалкильная группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ; или

R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, и необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;

R^{8c} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

R^9 выбран из водорода, C_{1-4} алкила, гидроксид, C_{1-3} алкокси и галогена;

R^{10} выбран из водорода и C_{1-4} алкила; или

R^9 и R^{10} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо; или L^2 представляет собой связь, и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, где:

указанное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

указанное циклоалкильное кольцо необязательно содержит 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи и необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3} алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3} алкиленовую группу, соединяющую C^* с атомом углерода кольца;

указанные циклоалкильное и гетероциклическое кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила и дейтерия; и указанные циклоалкильное и гетероциклическое кольца необязательно присоединены посредством спироосвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе;

R^{11} выбран из $-C(O)-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-NR^{26}C(O)-R^{27}$, $-NR^{28}SO_2-R^{29}$, гетероциклила, арила и гетероарила, где указанные арильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси, гетероциклила и циано; и указанная гетероциклическая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси, оксо и циано;

R^{12} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, OR^{31} , $NR^{32}R^{33}$, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;

R^{13} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, гетероарила, гетероциклила и $NR^{34}R^{35}$, где указанные гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;

R^{17} выбран из водорода, C_{1-4} алкила, $C(O)C_{1-3}$ алкила и $C(O)NR^{36}R^{37}$;

R^{18} , R^{19} и R^{20} независимо выбраны из C_{1-4} алкила, OH, C_{1-3} алкокси и $NR^{38}R^{39}$;

R^{24} выбран из C_{1-4} алкила, $NR^{40}R^{41}$ и OR^{42} ;

R^{25} выбран из C_{1-4} алкила и $NR^{43}R^{44}$;

R^{27} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} галогеналкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{45} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;

R^{29} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} галогеналкила, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{46} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;

R^{30} выбран из гидроксид, C_{1-3} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, циано и $NR^{47}R^{48}$;

R^{40} выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

R^{41} выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, арила и гетероарила или

R^{40} и R^{41} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где указанные гетероарильное и гетероцик-

лильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, галогена, OH, C₁₋₃алкокси, C₃₋₇циклоалкила и циано;

R⁴⁵ и R⁴⁶ независимо выбраны из гидрокси, C₁₋₃алкокси и C₃₋₇циклоалкила; и

R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R²¹, R²², R²³, R²⁶, R²⁸, R³¹, R³², R³³, R³⁴, R³⁵, R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴², R⁴³, R⁴⁴, R⁴⁷ и

R⁴⁸ независимо выбраны из водорода, C₁₋₄алкила и C₃₋₇циклоалкила; или его фармацевтически приемлемая соль.

Конкретные соединения по настоящему изобретению включают, например, соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, где, если не указано иное, каждый из R¹, R², R³, R⁴, R⁵, L¹, L², X¹, X², R⁶, R⁷, R⁸, R^{8a}, R^{8b}, R^{8c}, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²⁴, R²⁵, R²⁷, R²⁹, R³⁰, R⁴⁰ и R⁴¹ имеет любое из значений, определенных в данном документе ранее или в любом из пп.(1)-(111) далее в данном документе. Во избежание сомнений, объем настоящего изобретения охватывает соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли, где любое из определений заместителей, определенных в настоящем документе, может быть объединено с любым из других определений заместителей, также определенных в настоящем документе.

(1) R¹ представляет собой C₁₋₄алкилен-R¹¹;

(2) R¹ представляет собой CH₂-R¹¹;

(3) R¹ представляет собой CH₂CH₂-R¹¹;

(4) R¹ представляет собой CH₂CH₂CH₂-R¹¹;

(5) R¹ представляет собой CH(Me)-R¹¹;

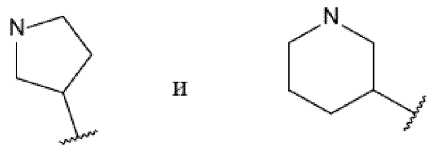
(6) R¹ представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, -C(O)-R¹², SO₂-R¹³, гетероарила и C₁₋₃алкилен-OR¹⁴, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, галогена, OH, C₁₋₃алкокси и циано;


(7) R¹ представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, -C(O)-R¹², SO₂-R¹³, гетероарила и C₁₋₃алкилен-OR¹⁴, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила и C₃₋₇циклоалкила;

(8) R¹ представляет собой пиперидинил или пирролидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R¹², SO₂-R¹³, гетероарила и C₁₋₃алкилен-OR¹⁴, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, галогена, OH, C₁₋₃алкокси и циано;

(9) R¹ представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R¹², SO₂-R¹³, гетероарила и C₁₋₃алкилен-OR¹⁴, где указанный гетероарил необязательно замещен C₁₋₄алкилом или C₃₋₇циклоалкилом;

(10) R¹ выбран из одной из следующих групп:

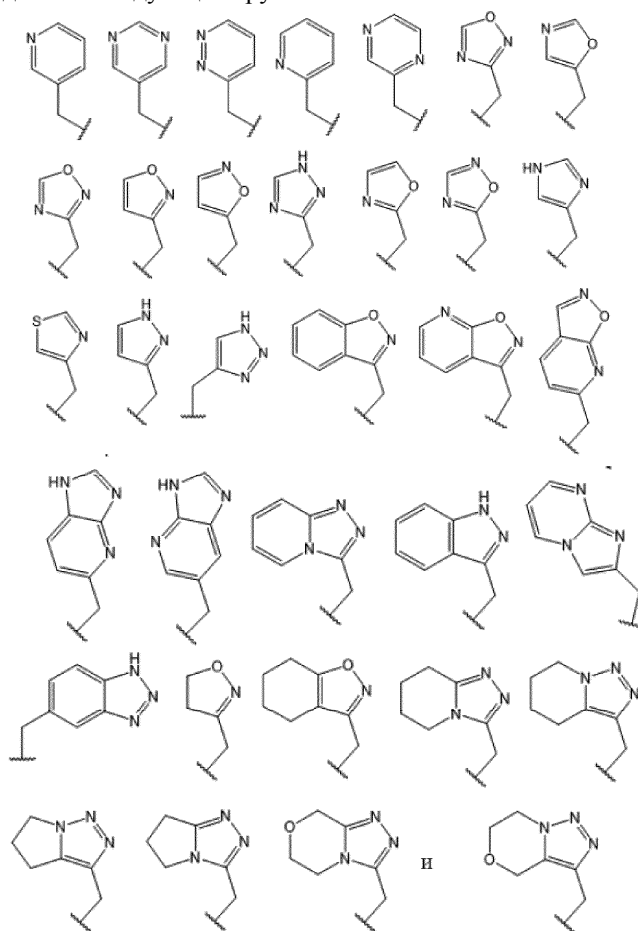



где  представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R¹², SO₂-R¹³, гетероарила и C₁₋₃алкилен-OR¹⁴, где указанный гетероарил необязательно замещен C₁₋₄алкилом или C₃₋₇циклоалкилом;

(11) R¹ представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, галогена, OH и C₁₋₃алкокси;

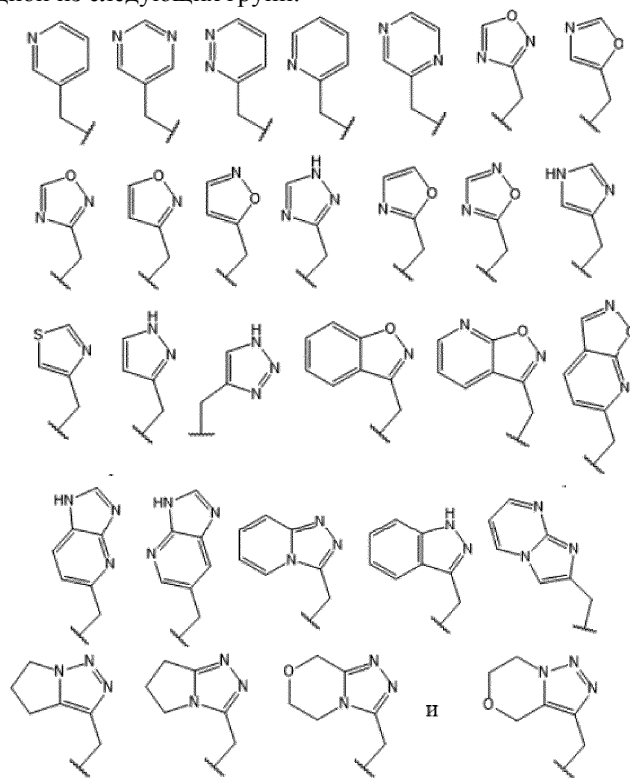
(12) R¹ представляет собой 8-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, OH и C₁₋₃алкокси;


(13) R¹ выбран из одной из следующих групп:



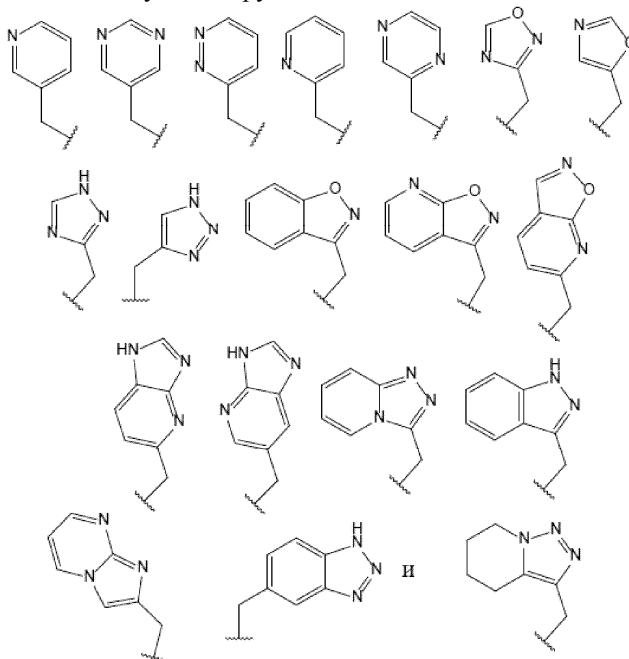
где  представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкилен-R³⁰, галогена, OH, C₁₋₃алкокси, гетероциклоалкила и циано;


(14) R¹ выбран из одной из следующих групп:



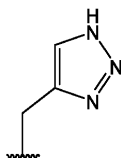
где  представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкилен-R³⁰, C₁₋₃алкокси и циано;


(15) R¹ выбран из одной из следующих групп:



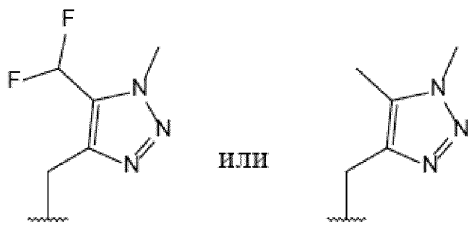
где  представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкилен-R³⁰, галогена, OH и C₁₋₃алкокси;

(16) R¹ представляет собой:



где  представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила и C₁₋₄алкилен-R³⁰.

(17) R¹ представляет собой:



(18) R² выбран из водорода, фтора и хлора;

(19) R² представляет собой водород или фтор;

(20) R³ выбран из водорода, хлора, брома, C₁₋₃алкокси, C₁₋₃алкила, C₁₋₃галогеналкила и циано;

(21) R³ выбран из водорода, хлора, брома, метокси, метила, трифторметила и циано;

(22) R³ выбран из водорода и хлора;

(23) R³ представляет собой хлор;

(24) R⁴ представляет собой водород;

(25) R⁵ представляет собой -C(O)-C₁₋₄алкил, -C(O)-C₃₋₇циклоалкил или -C(O)-арил, где указанная арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из C₁₋₄алкила, галогена, гидрокси, C₁₋₃алкокси, CO₂R¹⁵ и циано;

(26) R⁴ представляет собой водород, и R⁵ представляет собой -C(O)-C₁₋₄алкил или -C(O)-арил, где указанная арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из C₁₋₄алкила, галогена, гидрокси, C₁₋₃алкокси, CO₂R¹⁵ и циано;

(27) R⁴ представляет собой водород, и R⁵ представляет собой -C(O)-C₁₋₄алкил;

(28) R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо:

содержит один или несколько фрагментов $-C(O)-$, присоединенных к атому азота;

необязательно содержит один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

необязательно конденсировано с арильным кольцом;

необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе или 3-5-членному гетероциклическому кольцу и

необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH , C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;

(29) R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо:

необязательно содержит один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из кислорода и азота;

необязательно конденсировано с арильным кольцом;

необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе;

и

необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH , C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;

(30) R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо:

содержит один или несколько фрагментов $-C(O)-$, присоединенных к атому азота;

необязательно содержит один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из кислорода и азота;

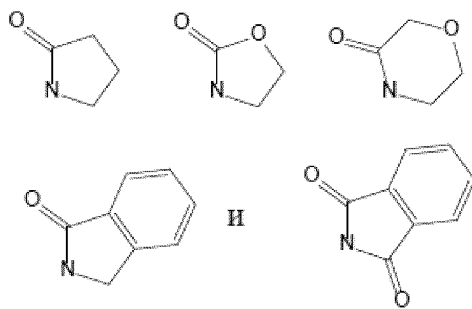
необязательно конденсировано с арильным кольцом;

необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе; и

необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена и OH ;

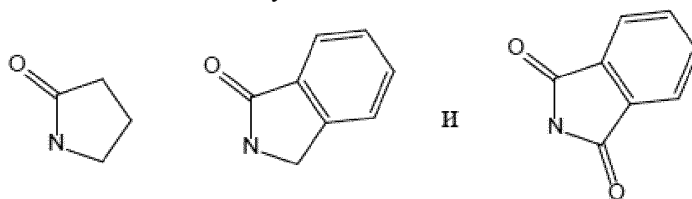
(31) R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо содержит фрагмент $-C(O)-$, присоединенный к атому азота, и является необязательно конденсированным с фенильным кольцом или необязательно присоединенным посредством спиросвязи к циклопропильной группе; и указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, фтора и OH ;

(32) R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический фрагмент, выбранный из одного из следующих:



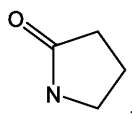
где насыщенное кольцо гетероциклического фрагмента необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе, и где указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена и OH ;

(33) R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический фрагмент, выбранный из одного из следующих:



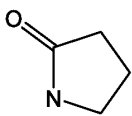
где насыщенное кольцо гетероциклического фрагмента необязательно присоединено посредством спиросвязи к циклопропильной группе, и где указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, фтора и OH ;

(34) R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют следующий гетероциклический фрагмент:



где гетероциклический фрагмент необязательно присоединен посредством спиросвязи к циклопропильной группе и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила и фтора;

(35) R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют следующий гетероциклический фрагмент:



где гетероциклический фрагмент необязательно присоединен посредством спиросвязи к циклопропильной группе и необязательно замещен C_{1-3} алкилом, где указанная циклопропильная и/или C_{1-3} алкильная группа присоединены к гетероциклическому кольцу в альфа- или бета-положении относительно карбонильной группы;

- (36) X^1 представляет собой группу $-CR^6$, и X^2 представляет собой группу $-C^*R^9$;
 (37) X^1 представляет собой группу $-CR^6$, и X^2 представляет собой азот;
 (38) X^1 представляет собой азот, и X^2 представляет собой группу $-C^*R^9$;
 (39) L^1 и L^2 независимо выбраны из связи и $-CH_2-$;
 (40) L^1 представляет собой связь, и L^2 представляет собой $-CH_2-$;
 (41) L^1 представляет собой CH_2- , и L^2 представляет собой связь;
 (42) оба из L^1 и L^2 представляют собой связь;
 (43) R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода и C_{1-4} алкила;
 (44) R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода и метила;
 (45) R^6 представляет собой водород;
 (46) R^7 представляет собой водород;
 (47) R^6 и R^7 одновременно представляют собой водород;
 (48) R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо;
 (49) X^1 представляет собой группу $-CR^6$, X^2 представляет собой азот или группу $-C^*R^9$, и R^8 представляет собой $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;
 (50) X^1 представляет собой группу $-CR^6$, X^2 представляет собой группу $-C^*R^9$, и R^8 представляет собой $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;
 (51) X^1 представляет собой азот, X^2 представляет собой группу $-C^*R^9$, и R^8 представляет собой $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;
 (52) X^1 представляет собой группу $-CR^6$, X^2 представляет собой азот, и R^8 представляет собой $-C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;
 (53) X^1 представляет собой группу $-CR^6$, X^2 представляет собой азот, и R^8 представляет собой $-C(=O)R^{8c}$;
 (54) R^8 представляет собой $C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;
 (55) R^8 представляет собой $-C(=O)R^{8c}$;
 (56) R^{8a} представляет собой водород или метил;
 (57) R^{8a} представляет собой водород;
 (58) R^{8b} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил, где C_{1-6} алкильная группа обязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;
 (59) R^{8b} представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-5} циклоалкил, где C_{1-4} алкильная группа обязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{3-7} циклоалкила и циано;
 (60) R^{8b} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-5} циклоалкил, где C_{1-4} алкильная группа обязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, OH, C_{1-3} алкокси, C_{3-7} циклоалкила и циано;
 (61) R^{8b} представляет собой водород, метил, этил, н-пропил, циклопропил, циклобутил или циклопропилметил, где метальные, этильные или н-пропильные группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, OH, метокси и циано;
 (62) R^{8b} представляет собой метил, этил, н-пропил, циклопропил, циклобутил или циклопропилметил;
 (63) R^{8b} представляет собой метил;

(64) R^{8a} представляет собой водород, и R^{8b} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил, где C_{1-6} алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;

(65) R^{8a} представляет собой водород, и R^{8b} представляет собой C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил, где C_{1-6} алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, OH, C_{1-3} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;

(66) R^{8a} представляет собой водород, и R^{8b} представляет собой метил, этил, н-пропил, циклопропил, циклобутил или циклопропилметил;

(67) R^{8a} представляет собой водород, и R^{8b} представляет собой метил;

(68) R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-, 4- или 5-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, и необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;

(69) R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;

(70) R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют азетидинильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, фтора, OH, метокси и C_{1-3} фторалкила;

(71) R^{8c} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} фторалкил;

(72) R^{8c} представляет собой C_{1-3} фторалкил;

(73) R^{8c} представляет собой фторметил, дифторметил или трифторметил;

(74) R^9 выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси и галогена;

(75) R^9 выбран из водорода, метила, метокси и фтора;

(76) R^9 выбран из C_{1-4} алкила, C_{1-3} алкокси и галогена;

(77) R^9 выбран из метила, метокси и фтора;

(78) R^9 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

(79) R^9 представляет собой водород или метил;

(80) R^9 представляет собой метил;

(81) R^{10} выбран из водорода и метила;

(82) R^9 и R^{10} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо;

(83) L^2 представляет собой связь, и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, где:

указанное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

указанное циклоалкильное кольцо необязательно содержит 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи и необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3} алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3} алкиленовую группу, соединяющую C^* с атомом углерода кольца;

указанные циклоалкильное и гетероциклическое кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и дейтерия;

указанные циклоалкильное и гетероциклическое кольца необязательно присоединены посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе;

(84) оба из L^1 и L^2 представляют собой связи, и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, где:

указанное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

указанное циклоалкильное кольцо необязательно содержит углерод-углеродную двойную связь и необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3} алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3} алкиленовую группу, соединяющую C^* с атомом углерода кольца; указанные циклоалкильное и гетероциклическое кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и дейтерия; и

указанные циклоалкильное и гетероциклическое кольца необязательно присоединены посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе;

(85) L^2 представляет собой связь, X^1 представляет собой группу $-CR^6$, X^2 представляет собой группу $-C^*R^9$ и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, где указанное циклоалкильное кольцо необязательно соединено мостиковой

связью в виде C_{1-3} алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3} алкиленовую группу, соединяющую C^* с атомом углерода кольца, и указанное циклоалкильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, ОН, C_{1-3} алкокси и дейтерия;

(86) L^2 представляет собой связь, X^1 представляет собой группу $-CR^6$, X^2 представляет собой группу $-CR^9$ и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклогексильное кольцо, где указанное циклогексильное кольцо необязательно содержит углерод-углеродную двойную связь и необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3} алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, и указанное циклогексильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, ОН и дейтерия;

(87) оба из L^1 и L^2 представляют собой связь, X^1 представляет собой группу $-CR^6$, X^2 представляет собой азот, и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, ОН, C_{1-3} алкокси и дейтерия; и указанное гетероциклическое кольцо необязательно присоединено посредством спироосвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе;

(88) оба из L^1 и L^2 представляют собой связь, X^1 представляет собой группу $-CR^6$, X^2 представляет собой азот, и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидинное или пиперидинное кольцо, где указанное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, галогена, ОН, метокси и дейтерия; и указанное кольцо необязательно присоединено посредством спироосвязи к циклопропильной группе;

(89) оба из L^1 и L^2 представляют собой связь, X^1 представляет собой азот, X^2 представляет собой группу $-CR^9$, и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, ОН, C_{1-3} алкокси и дейтерия; и указанное гетероциклическое кольцо необязательно присоединено посредством спироосвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе;

(90) оба из L^1 и L^2 представляют собой связь, X^1 представляет собой азот, X^2 представляет собой группу $-CR^9$, и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидинное или пиперидинное кольцо, где указанное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, галогена, ОН, метокси и дейтерия; и указанное кольцо необязательно присоединено посредством спироосвязи к циклопропильной группе;

(91) R^{11} выбран из $-C(O)-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-NR^{26}C(O)-R^{27}$, $-NR^{28}SO_2-R^{29}$ и гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, ОН, C_{1-3} алкокси, гетероциклила и циано;

(92) R^{11} представляет собой $-C(O)-R^{24}$, и R^{24} выбран из $NR^{40}R^{41}$ и OR^{42} ;

(93) R^{11} представляет собой $-NR^{26}C(O)-R^{27}$, и R^{27} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила;

(94) R^{11} представляет собой $-NR^{28}SO_2-R^{29}$, и R^{29} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила и гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила;

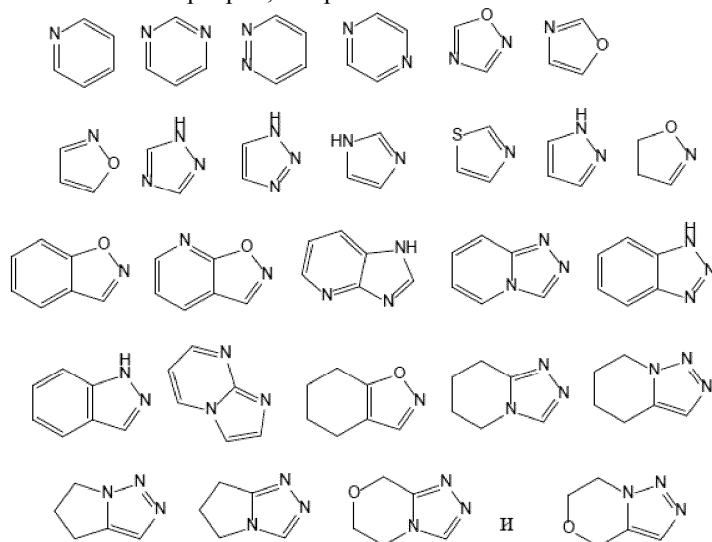
(95) R^{11} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, ОН, C_{1-3} алкокси, гетероциклила и циано;

(96) R^{11} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , C_{1-3} алкокси и циано;

(97) R^{11} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, дифторметила, трифторметила, хлора, фтора, циклопропила, метокси, CH_2-R^{30} и $CH_2CH_2-R^{30}$;

(98) R^{11} представляет собой пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил, оксазол, изоксазол, оксадиазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,4-оксадиазол, индазол, бензотриазол, бензизоксазол, изоксазол, пиридинил, имидазопиридинил или триазолопиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, ОН, C_{1-3} алкокси, гетероциклила и циано;

(99) R¹¹ представляет собой гетероарил, выбранный из:



причем каждый гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкилен-R³⁰, галогена, ОН, C₁₋₃алкокси, гетероциклоалкила и циано;

(100) R¹¹ представляет собой оксазолил, изоксазолил или 1,2,3-триазолил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкилен-R³⁰, галогена, ОН, C₁₋₃алкокси, гетероциклоалкила и циано;

(101) R¹¹ представляет собой 1,2,3-триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкилен-R³⁰, галогена, ОН, C₁₋₃алкокси, гетероциклоалкила и циано;

(102) R¹¹ представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкилен-R³⁰, галогена, ОН, C₁₋₃алкокси, оксо и циано;

(103) R²⁹ выбран из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₃галогеналкила и гетероарила, при этом указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила и C₁₋₃галогеналкила;

(104) R²⁹ представляет собой метил, этил или циклопропил;

(105) R³⁰ выбран из гидрокси, C₁₋₃алкокси, C₃₋₇циклоалкила и циано;

(106) R³⁰ выбран из гидрокси, метокси, циклопропила и циано;

(107) R⁴⁰ выбран из водорода и метила;

(108) R⁴¹ выбран из водорода, метила, циклопропила, метокси и фенила;

(109) R⁴⁰ и R⁴¹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, при этом указанные гетероарильное и гетероциклическое кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, галогена, ОН, C₁₋₃алкокси, C₃₋₇циклоалкила и циано;

(110) R⁴⁰ и R⁴¹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, при этом указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, галогена и ОН;

(111) R⁴⁰ и R⁴¹, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, фтора и ОН.

Предпочтительно R¹ является таким, как определено в любом из пп.(1)-(17) выше. В одном варианте осуществления R¹ является таким, как определено в п.(2) или (3) выше. В другом варианте осуществления R¹ является таким, как определено в п.(10) выше. В дополнительном варианте осуществления R¹ является таким, как определено в пунктах (16)-(17) выше.

Предпочтительно R² является таким, как определено в любом из пп.(18)-(19) выше. В одном варианте осуществления R² является таким, как определено в п.(19) выше.

Предпочтительно R³ является таким, как определено в любом из пп.(20)-(23) выше. В другом варианте осуществления R³ является таким, как определено в пунктах (22)-(23) выше.

Предпочтительно R⁴ является таким, как определено в п.(24) выше.

Предпочтительно R⁵ является таким, как определено в п.(25) выше.

Предпочтительно R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в любом из пп.(26)-(35) выше. В другом варианте осуществления R⁴ и R⁵ являются такими, как определено в п.(27) выше. В одном варианте осу-

ществления R^4 и R^5 являются такими, как определено в пунктах (32)-(35) выше. В дополнительном варианте осуществления R^4 и R^5 являются такими, как определено в п.(35) выше.

Предпочтительно X^1 и X^2 являются такими, как определено в любом из пп.(36)-(38) выше. Предпочтительно X^1 и X^2 являются такими, как определено в п.(36) выше. В другом варианте осуществления X^1 и X^2 являются такими, как определено в любом из пп.(49)-(53) выше. Более предпочтительно X^1 и X^2 являются такими, как определено в п.(50) выше.

Предпочтительно L^1 и L^2 являются такими, как определено в любом из пп.(39)-(42) выше. В другом варианте осуществления L^1 и L^2 являются такими, как определено в п.(42) выше.

Предпочтительно R^6 и R^7 являются такими, как определено в любом из пп.(43)-(48) выше. В другом варианте осуществления R^6 и R^7 являются такими, как определено в п.(47) выше.

Предпочтительно R^8 является таким, как определено в любом из пп.(54)-(55) выше. В одном варианте осуществления R^8 является таким, как определено в п.(54) выше.

Предпочтительно R^{8a} является таким, как определено в пп.(56)-(57) выше. В одном варианте осуществления R^{8a} является таким, как определено в п.(57) выше.

Предпочтительно R^{8b} является таким, как определено в пп.(58)-(63) выше. В одном варианте осуществления R^{8b} является таким, как определено в п.(62) или (63) выше.

Предпочтительно R^{8a} и R^{8b} являются такими, как определено в любом из пп.(64)-(70) выше. В одном варианте осуществления R^{8a} и R^{8b} являются такими, как определено в п.(67) или (70) выше.

В конкретном варианте осуществления в любом из указанных выше пунктов предусмотрено, что R^{8a} и R^{8b} одновременно не могут представлять собой водород.

Предпочтительно R^{8c} является таким, как определено в любом из пп.(71)-(73) выше. В одном варианте осуществления R^{8c} является таким, как определено в п.(73) выше.

Предпочтительно R^9 является таким, как определено в любом из пп.(74)-(80) выше. В одном варианте осуществления R^9 является таким, как определено в п.(79) или (80) выше. В одном варианте осуществления R^9 является таким, как определено в п.(80) выше.

Предпочтительно R^{10} является таким, как определено в п.(81) выше.

Предпочтительно R^9 и R^{10} являются такими, как определено в п.(82) выше.

Предпочтительно L^1 , L^2 , R^7 и R^{10} являются такими, как определено в любом из пп.(83)-(90) выше. В другом варианте осуществления L^1 , L^2 , R^7 и R^{10} являются такими, как определено в пунктах (84)-(86) выше. В одном варианте осуществления L^2 , R^7 и R^{10} являются такими, как определено в п.(86) выше.

Предпочтительно R^{11} является таким, как определено в любом из пп.(91)-(102) выше. В другом варианте осуществления R^{11} является таким, как определено в пунктах (92)-(93) выше. В другом варианте осуществления R^{11} является таким, как определено в пунктах (99)-(101) выше. В дополнительном варианте осуществления R^1 является таким, как определено в п.(2) выше, и R^{11} является таким, как определено в пунктах (99)-(101) выше.

Предпочтительно R^{29} является таким, как определено в пунктах (103)-(104) выше.

В одном варианте осуществления R^{29} является таким, как определено в п.(104) выше.

Предпочтительно R^{30} является таким, как определено в пунктах (105)-(106) выше.

В одном варианте осуществления R^{30} является таким, как определено в п.(106) выше.

Предпочтительно R^{40} является таким, как определено в п.(107) выше.

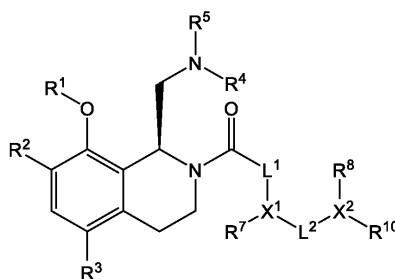
Предпочтительно R^{41} является таким, как определено в п.(108) выше.

Предпочтительно R^{40} и R^{41} являются такими, как определено в любом из пп.(109)-(111) выше. В другом варианте осуществления R^{40} и R^{41} являются такими, как определено в п.(111) выше.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) не включает (1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид или (1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-(2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид.

Для удобства соединения формулы (I) характеризуется одной из субструктурных формул (IA)-(IQ), описанных ниже.

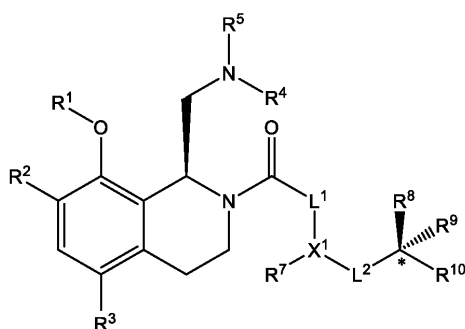
В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IA, показанной ниже:



(IA),

где L^1 , L^2 , X^1 , X^2 и R^1 - R^{10} являются такими, как определено в данном документе ранее. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IA, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; X^1 и X^2 являются такими, как определено в любом из пп.(36)-(38) выше; L^1 и L^2 являются такими, как определено в любом из пп.(39)-(42) выше; R^6 и R^7 являются такими, как определено в любом из пп.(43)-(48) выше; R^8 является таким, как определено в любом из пп.(54)-(55) выше; R^9 является таким, как определено в любом из пп.(74)-(80) выше; и R^{10} является таким, как определено в п.(81) выше.

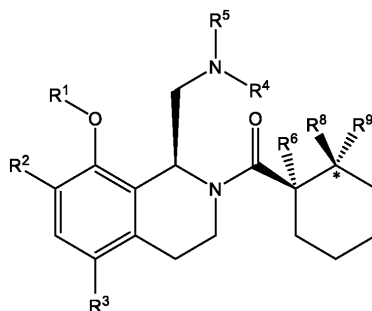
В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IB, показанной ниже:



(IB),

где L^1 , L^2 , X^1 и R^1 - R^{10} являются такими, как определено в данном документе ранее. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IB, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; X^1 является таким, как определено в любом из пп.(36)-(38) выше; L^1 и L^2 являются такими, как определено в любом из пп.(39)-(42) выше; R^6 и R^7 являются такими, как определено в любом из пп.(43)-(48) выше; R^8 является таким, как определено в любом из пп.(54)-(55) выше; R^9 является таким, как определено в любом из пп.(74)-(80) выше; и R^{10} является таким, как определено в п.(81) выше.

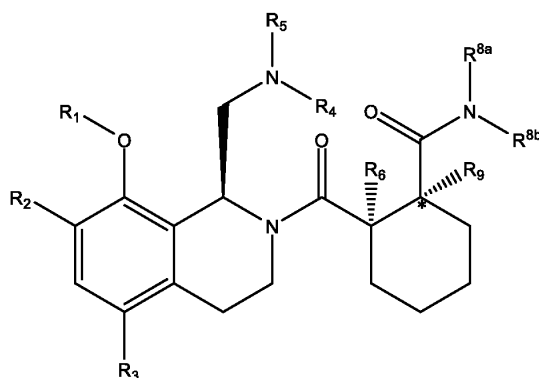
В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IC, показанной ниже:



(IC),

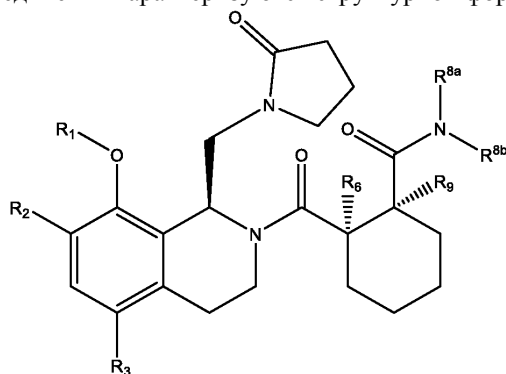
где R^1 - R^6 , R^8 и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IC, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^8 является таким, как определено в любом из пп.(54)-(55) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пп.(74)-(80) выше.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой ID, показанной ниже:



(ID),

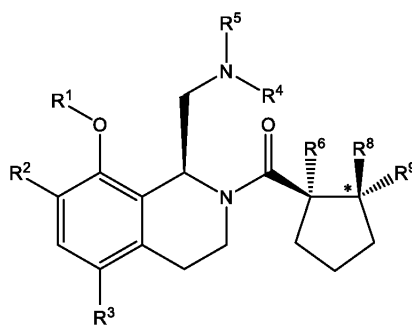
где R^1 - R^6 , R^{8a} , R^{8b} и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой ID, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(18) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(44) выше; R^{8a} является таким, как определено в любом из пп.(56)-(57) выше; R^{8b} является таким, как определено в любом из пп.(58)-(63) выше; или R^{8a} и R^{8b} вместе являются такими, как определено в любом из пп.(68)-(70) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пп.(74)-(80) выше. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IE, показанной ниже:



(IE),

где R^1 - R^3 , R^6 , R^{8a} , R^{8b} и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IE, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^6 является таким, как определено в п.(44) выше; R^{8a} является таким, как определено в любом из пп.(56)-(57) выше; R^{8b} является таким, как определено в любом из пп.(58)-(63) выше; или R^{8a} и R^{8b} вместе являются такими, как определено в любом из пп.(68)-(70) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пп.(74)-(80) выше. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IE, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^{8a} является таким, как определено в п.(57) выше; R^{8b} является таким, как определено в п.(63) выше; или R^{8a} и R^{8b} вместе являются такими, как определено в п.(70) выше; и R^9 является таким, как определено в п.(79) выше.

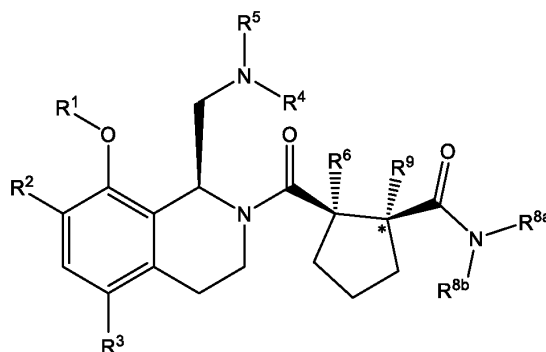
В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IF, показанной ниже:



(IF),

где R^1 - R^6 , R^8 и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IF, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^8 является таким, как определено в любом из пп.(54)-(55) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пп.(74)-(80) выше. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IF, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^8 является таким, как определено в п.(54) выше; и R^9 является таким, как определено в п.(79) выше.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IG, показанной ниже:

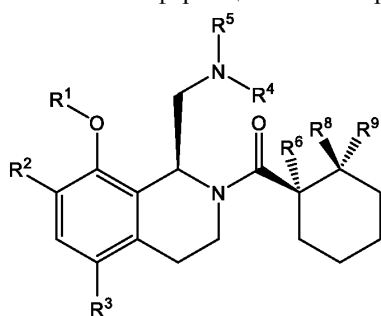


(IG),

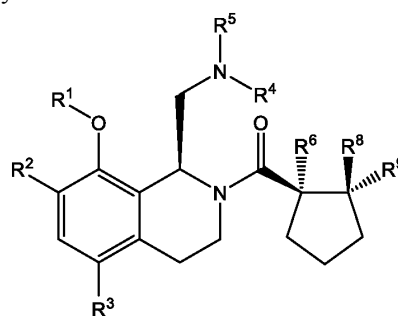
где R^1 - R^6 , R^{8a} , R^{8b} и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IG, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^{8a} является таким, как определено в любом из пп.(56)-(57) выше; R^{8b} является таким, как определено в любом из пп.(58)-(63) выше; или R^{8a} и R^{8b} вместе являются такими, как определено в любом из пп.(67)-(70) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пп.(74)-(80) выше.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются формулой IC или формулой IF или представляют собой ее фармацевтически приемлемую соль:



(IC)



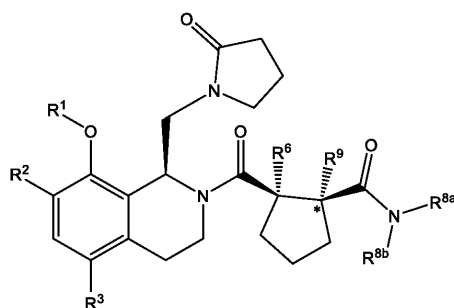
(IF)

где R^1 - R^6 и R^8 являются такими, как определено в данном документе ранее и R^9 представляет собой метил; при условии, что соединение не является (1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(диформетил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамидом.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IC или IF, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^8 является таким, как определено в любом из пп.(54)-(55) выше; и R^9 представляет собой метил.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IC или IF, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^8 является таким, как определено в п.(54) выше; и R^9 представляет собой метил.

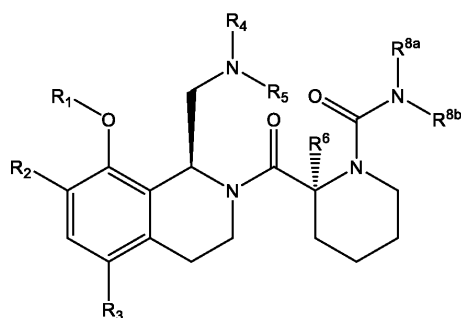
В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IH, показанной ниже:



(IH),

где R^1 - R^3 , R^6 , R^{8a} , R^{8b} и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IH, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^{8a} является таким, как определено в любом из пп.(56)-(57) выше; R^{8b} является таким, как определено в любом из пп.(58)-(63) выше; или R^{8a} и R^{8b} вместе являются такими, как определено в любом из пп.(67)-(70) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пп.(74)-(80) выше.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой II, показанной ниже:

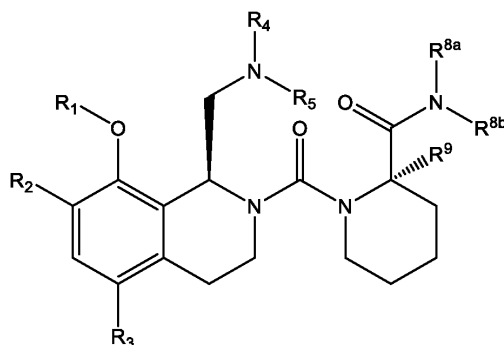


(II),

где R^1 - R^6 , R^{8a} и R^{8b} являются такими, как определено в данном документе ранее.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой II, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^{8a} является таким, как определено в любом из пп.(56)-(57) выше; R^{8b} является таким, как определено в любом из пп.(58)-(63) выше; или R^{8a} и R^{8b} вместе являются такими, как определено в любом из пп.(67)-(70) выше.

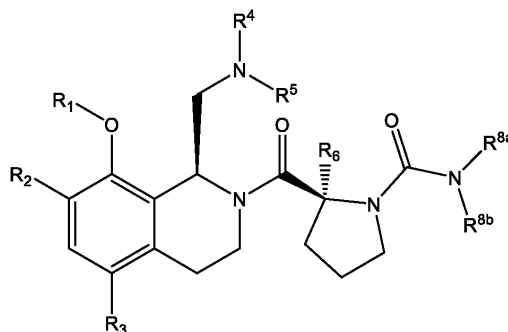
В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IK, показанной ниже:



(IK),

где R^1 - R^5 , R^{8a} , R^{8b} и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IK, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^{8a} является таким, как определено в любом из пп.(56)-(57) выше; R^{8b} является таким, как определено в любом из пп.(58)-(63) выше; или R^{8a} и R^{8b} вместе являются такими, как определено в любом из пп.(67)-(70) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пп.(74)-(80) выше.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IL, показанной ниже:

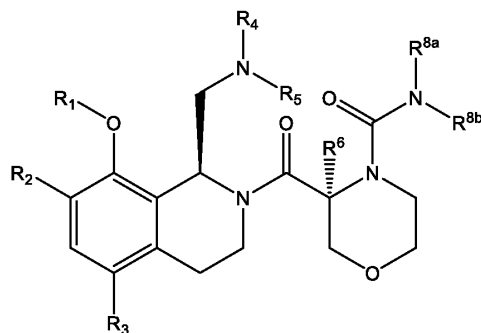


(IL),

где R^1 - R^6 , R^{8a} и R^{8b} являются такими, как определено в данном документе ранее. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IL, показанной выше, где R^1

является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^{8a} является таким, как определено в любом из пп.(56)-(57) выше; R^{8b} является таким, как определено в любом из пп.(58)-(63) выше; или R^{8a} и R^{8b} вместе являются такими, как определено в любом из пп.(67)-(70) выше.

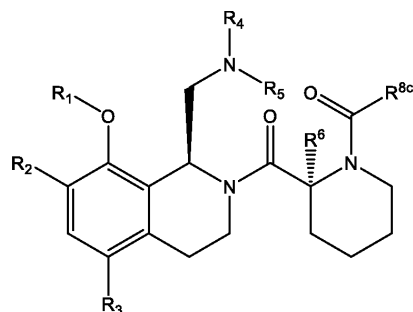
В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IM, показанной ниже:



(IM),

где R^1 - R^6 , R^{8a} и R^{8b} являются такими, как определено в данном документе ранее. В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IM, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^{8a} является таким, как определено в любом из пп.(56)-(57) выше; R^{8b} является таким, как определено в любом из пп.(58)-(63) выше; или R^{8a} и R^{8b} вместе являются такими, как определено в любом из пп.(67)-(70) выше.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IN, показанной ниже:

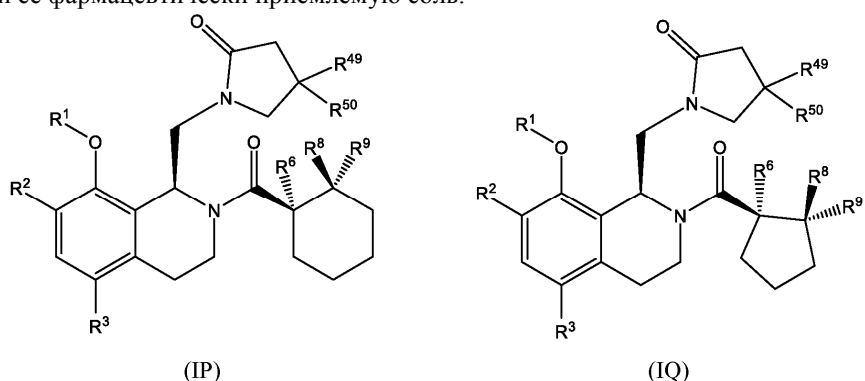


(IN),

где R^1 - R^6 и R^{8c} являются такими, как определено в данном документе ранее.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IN, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пп.(27) и (32)-(35) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; и R^{8c} является таким, как определено в любом из пп.(71)-(73) выше.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются формулой IP или IQ или представляют собой ее фармацевтически приемлемую соль:



где R^1 - R^3 , R^6 и R^8 являются такими, как определено в данном документе ранее, R^9 представляет собой метил, и R^{49} и R^{50} независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила и галогена; или

R^{49} и R^{50} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IP или IQ, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пп.(22)-(23) выше; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^8 является таким, как определено в любом из пп.(54)-(55) выше; R^9 представляет собой метил, и R^{49} и R^{50} независимо выбраны из водорода и C_{1-3} алкила; или R^{49} и R^{50} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное или циклобутильное кольцо.

В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IP или IQ, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пп.(2)-(3), (10) или (16)-(17) выше; R^2 является таким, как определено в п.(19) выше; R^3 представляет собой хлор; R^6 является таким, как определено в п.(45) выше; R^8 является таким, как определено в п.(54) выше; R^9 представляет собой метил; и R^{49} и R^{50} независимо выбраны из водорода и метила; или R^{49} и R^{50} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любое из следующего:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(4-(метиламино)-4-оксобутокси)-

1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

N-(2-(((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1*R*,2*S*)-2-

(этилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-

5-метилизоксазол-3-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-(циклопропанкарбоксамидометил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-

карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-

метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1*H*-пиразол-5-ил)метокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-

1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-(ацетамидометил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-

1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-*N*-метил-2-((*S*)-1-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-

карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-

1-карбоксамид;

4-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)бутановая кислота;

(R)-1-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпиперидин-2-карбоксамид;

(S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпирролидин-1-карбоксамид;

1-(((S)-5-хлор-2-((S)-1-(2,2-дифторацетил)пиперидин-2-карбонил)-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-он;

(S)-6-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метил-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксамид;

(1R,2S)-2-((R)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

5-циклопропил-N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)изоксазол-3-карбоксамид;

N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-4,5-диметилизоксазол-3-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

N-(2-(((S)-2-((1R,2S)-2-(циклопропилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид;

N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид;

N-(2-(((S)-2-((1R,2S)-2-(циклобутилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид;

5-циклопропил-N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-8-ил)окси)этил)изоксазол-3-карбоксамид;

N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-8-ил)окси)этил)бензо[d]оксазол-2-карбоксамид;

N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-8-ил)окси)этил)бензо[d]изоксазол-3-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(2-((5-метилизоксазол)-4-сульфонамидо)этокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(пиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-никотиноилпирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-((5-метилизоксазол-4-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-8-ил)окси)этил)тиазол-2-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(5-метилизоксазол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(оксазол-5-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(2-метилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-(2,4-диметилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(2-метилтиазол-4-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(R)-4-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-N,3-диметил-4-оксобутанамид;

(1S,2R)-N-метил-2-((S)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(пиазин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(S)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-пропилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-(2-метоксиэтил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-N-(2,2-дифторэтил)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-N-(цианометил)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-N-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)циклогексан-1-карбоксамид;

1-((S)-1-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1-оксопропан-2-ил)-3-метилмочевина;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

5-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-N-метил-5-оксопентанамид;

4-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-N-метил-4-оксобутанамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-этилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-(3-гидроксипропил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-N-метил-2-((S)-1-(пропионамидометил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

метил-(S)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-этилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(2R,3R)-4-((S)-5-хлор-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-N,2,3-триметил-4-оксобутанамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридазин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пирозин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиримидин-5-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(изоксазоло[5,4-b]пиридин-3-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метилизоксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(имидазо[1,2-a]пиримидин-2-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)циклогексан-1-карбоксамид;

(S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(S)-3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилморфолин-4-карбоксамид;

(S)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпирролидин-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(S)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид; или

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

или их фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) выбрано из одного из следующих соединений:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклопентан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((3-метилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(*S*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*-метилпиперидин-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(*S*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*-метилпирролидин-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(*S*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*-метилпиперидин-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-*N*,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамида; или

(1R,2S)-2-((R)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

В одном варианте осуществления соединение представляет собой соединение формулы (IC) или формулы (IF) и выбрано из одного из следующих соединений:

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамида;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамида; или

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамида;

или их фармацевтически приемлемых солей.

Различные функциональные группы и заместители, входящие в состав соединений по настоящему изобретению, как правило, выбирают так, чтобы молекулярная масса соединения не превышала 1000. Чаще молекулярная масса соединения будет составлять менее 750, например, менее 700 или менее 650.

Подходящие или предпочтительные признаки любых соединений по настоящему изобретению могут также быть подходящими признаками любого другого аспекта.

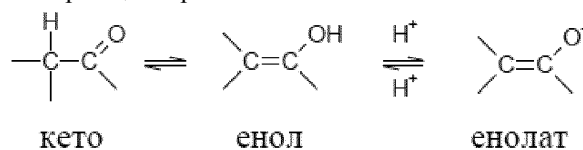
Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению представляет собой, например, кислотнo-аддитивную соль соединения по настоящему изобретению, которая является в достаточной степени основной, например, кислотнo-аддитивную соль, образованную с помощью, например, неорганической или органической кислоты, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной или малеиновой кислоты. Кроме того, подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению, которая является в достаточной степени кислотной, представляет собой соль щелочных металлов, например, натриевую или калиевую соль, соль щелочно-земельных металлов, например, кальциевую или магниевую соль, аммонийную соль или соль, образованную с помощью органического основания, что обеспечивает физиологически приемлемый катион, например, соль, образованную с помощью метиламина, диметиламина, триметиламина, пиперидина, морфолина или трис-(2-гидроксиэтил)аминa. Соединения, которые характеризуются одной и той же молекулярной формулой, но отличаются по природе или последовательности связей между их атомами или расположением их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются по расположению их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг дру-

га, называются "диастереомерами", а стереоизомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга, называются "энантиомерами". Если соединение имеет асимметричный центр, например, связанный с четырьмя разными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер можно характеризовать по абсолютной конфигурации его асимметричного центра и описывать согласно правилам R- и S-последовательности Кана и Прелога или с помощью способа, при котором по вращению молекулами плоскости поляризованного света изомеры обозначают как правовращающие или левовращающие (т.е. (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде смеси энантиомеров. Смесь, содержащая равные доли энантиомеров, называется "рацемической смесью". Как правило, соединения по настоящему изобретению обладают одним или несколькими асимметрическими центрами; следовательно, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или упоминание конкретного соединения в настоящем описании и формуле изобретения подразумевает включение как отдельных энантиомеров, диастереоизомеров, так и их смесей, рацемических или иных. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в главе 4 "Advanced Organic Chemistry", 4-е изд. J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, путем синтеза из оптически активных исходных материалов или путем разделения рацемической формы. Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут иметь центры геометрической изомерии (E- и Z-изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры, а также их смеси, обладающие активностью в отношении активации Nrf2.

Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, определенные в данном документе, которые содержат одно или несколько изотопных замещений. Например, H может быть в любой изотопной форме, включая ^1H , ^2H (D) и ^3H (T); C может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C ; и O может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O и т.п.

Также следует понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированной, а также в несольватированной формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают активностью в отношении активации Nrf2.

Следует также понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут проявлять полиморфизм, и что настоящее изобретение охватывает все такие формы, которые обладают активностью в отношении активации Nrf2. Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде целого ряда разных таутомерных форм, и ссылки на соединения по настоящему изобретению включают все такие формы. Во избежание неоднозначности толкования, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и при этом конкретно описана или показана только одна, все остальные формы все равно охватываются соединениями по настоящему изобретению. Примеры таутомерных форм включают кето-, енольные- и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (проиллюстрировано ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/ацинитро.



Соединения по настоящему изобретению, содержащие функциональную аминогруппу, могут также образовывать N-оксиды. Ссылка в данном документе на соединение формулы (I), которое содержит функциональную аминогруппу, также включает N-оксид. Если соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, то один или несколько атомов азота могут быть окислены с образованием N-оксида. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичного амина или атома азота из азотсодержащего гетероцикла. N-оксиды могут быть образованы путем обработки соответствующего амина окислительным средством, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, Advanced Organic Chemistry, под авторством Jerry March, 4-е изд., Wiley Interscience, страницы. Более конкретно, N-оксиды можно получить посредством процедуры от L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514), при которой аминосоединение вводят в реакцию с м-хлорпероксибензойной кислотой (MCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме пролекарства, которое расщепляется в организме человека или животного с высвобождением соединения по настоящему изобретению. Пролекарство можно применять для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано, если соединение по настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которым может быть присоединена группа, модифицирующая свойства.

Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы (I), определенные в данном документе ранее, если их можно получать посредством органического синтеза и если они стано-

вятся доступными в организме человека или животного путем расщепления пролекарства на их основе. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы (I), которые получают с помощью способов органического синтеза, а также такие соединения, которые образуются в организме человека или животного за счет метаболических превращений предшественника соединения, т.е. соединение формулы (I) может быть соединением, получаемым синтетическим путем, или соединением, получаемым метаболическим путем. Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы (I) является таким, которое, исходя из обоснованной медицинской оценки, рассматривается как подходящее для введения в организм человека или животного без проявления нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности. Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих документах:

- a) *Methods in Enzymology*, том 42, с. 309-396, под ред. K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- b) *Design of Pro-drugs*, под редакцией H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Pro-drugs", by H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- d) H. Bundgaard, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77. 285 (1988);
- f) N. Kakeya, et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 692 (1984);
- g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, т. 14;
- h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Эффекты *in vivo* соединения формулы (I) частично могут проявляться за счет одного или нескольких метаболитов, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения формулы (I). Как определено в данном документе ранее, эффекты *in vivo* соединения формулы (I) могут также проявляться за счет метаболических превращений предшественника соединения (пролекарства).

Также следует понимать, что соединения формулы (I) также могут быть ковалентно связаны (в любом подходящем положении) с другими группами, такими как, например, солибилизирующие фрагменты (например, PEG-полимеры), фрагменты, обеспечивающие возможность их прикрепления к твердой подложке (такие как, например, биотинсодержащие фрагменты), и лиганды для целенаправленного воздействия (такие как антитела или фрагменты антител).

Синтез.

Следует понимать, что все предложенные условия реакций в описании способов синтеза, описанных ниже, и в упоминаемых способах синтеза, которые применяются для получения исходных материалов, в том числе выбор растворителя, среды для проведения реакции, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедуры обработки, могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных участках молекулы, должны быть совместимы с применяемыми реагентами и условиями реакции.

Необходимые исходные материалы можно получить с помощью стандартных процедур органической химии. Получение таких исходных материалов описано в рамках следующих иллюстративных вариантов способа и в пределах прилагаемых примеров. В качестве альтернативы необходимые исходные материалы можно получить посредством процедур, аналогичных проиллюстрированным процедурам, которые находятся в пределах квалификации среднего специалиста в области органической химии.

Следует понимать, что в ходе синтеза соединений по настоящему изобретению с помощью способов, описанных ниже, или в ходе синтеза определенных исходных материалов может быть необходимо защитить определенные группы заместителей для предотвращения нежелательных реакций с их участием. Специалисту в области химии будет понятно, когда такая защита является необходимой, и каким образом такие защитные группы можно вводить, а позже удалять.

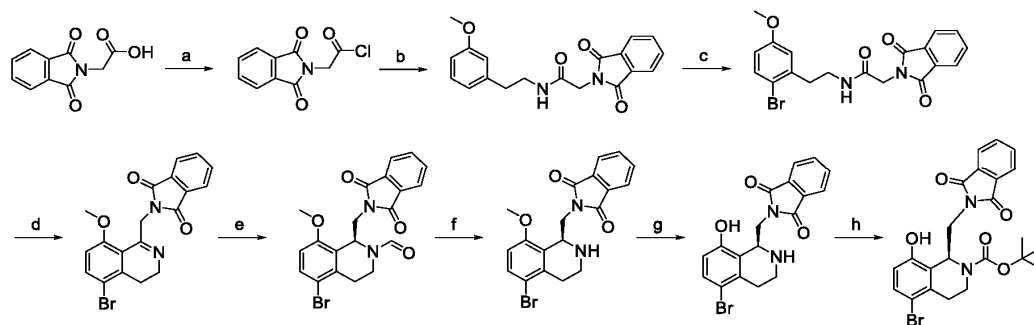
Информацию о примерах защитных групп см. в одном из множества общих руководств по данной теме, например, "Protecting groups in Organic Synthesis (3-е изд.), John Wiley & Sons, NY (1999)", T. Greene & P. Wuts. Защитные группы можно удалять с помощью любого подходящего способа, описанного в литературе или известного специалисту в области химии как подходящий для удаления указанной защитной группы, при этом такие способы выбирают так, чтобы удаление защитной группы оказывало минимальное влияние на группы, находящиеся в других местах молекулы. Таким образом, если реагенты содержат, например, такие группы, как amino-, карбокси- или гидроксигруппы, то может быть необходимо защитить группу в некоторых реакциях, упоминаемых в данном документе.

В качестве примера, подходящей защитной группой для amino- или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетильная, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или трет-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонильная, или ароильная группа, например, бензоильная. Условия снятия защиты для упомянутых выше защитных групп безусловно меняются в зависимости от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильную группу, такую как алканоильная, или алкоксикарбонильную группу, или ароильную группу можно удалять посредством, на-

пример, гидролиза с помощью подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы ацильную группу, такую как трет-бутоксикарбонильная группа, можно удалять, например, посредством обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная, или фосфорная кислота, или трифторуксусная кислота, а арилметоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонильная группа, можно удалять, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле, или посредством обработки кислотой Льюиса, например, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить посредством обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламин, или гидразином.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему изобретению можно получать известным образом, различными способами. Соединения формулы (I) можно получать с помощью приведенных ниже способов, с помощью способов, приведенных в разделе экспериментов, или с помощью аналогичных способов. Описанные пути иллюстрируют лишь некоторые из способов, которые можно применять для синтеза соединений формулы (I), и специалисту в данной области техники будет понятно, что порядок стадий реакции не ограничен описанными стадиями. Также следует понимать, что определение нуклеофила и электрофила не ограничено тем, что описано в данном документе, и в некоторых случаях может потребоваться поменять определения местами. Разные подходы к стратегии химического синтеза описаны в "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", 2-е изд., S. Warren и P. Wyatt (2008). Тетрагидроизохинолин (ТНIQ)-остов, в котором R^3 представляет собой бром, может быть сконструирован в соответствии с путем, указанным на схеме 1.

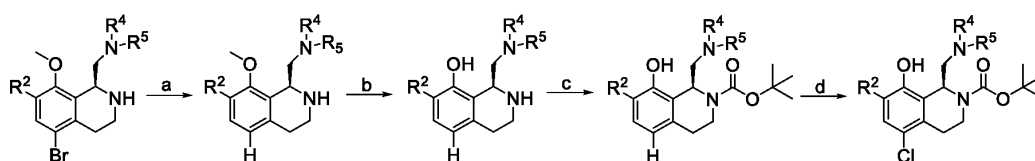
Схема 1



a) SOCl_2 , EtOAc; b) 2-(3-метоксифенил)этан-1-амин, Et_3N , DCM; c) NBS, DMF; d) P_2O_5 , MeCN; e) димер хлорида бензолрутения(II), (1S,2S)-(+)-N-п-тозил-1,2-дифенилэтилен-диамин, Et_3N , HCO_2H , MeCN; f) HCl, THF; g) BBr_3 , DCM; h) Boc_2O , DCM.

Варианты в положении R^3 могут быть успешно получены из соединений по настоящему изобретению или их промежуточных соединений, в которых R^3 представляет собой бром, за счет химических реакций, хорошо известных в данной области техники, как проиллюстрировано на схемах 2 и 3. Соединения по настоящему изобретению, в которых R^3 представляет собой H или Cl, могут быть получены из промежуточных соединений, в которых R^3 представляет собой Br, в соответствии со способом, указанным на схеме 2.

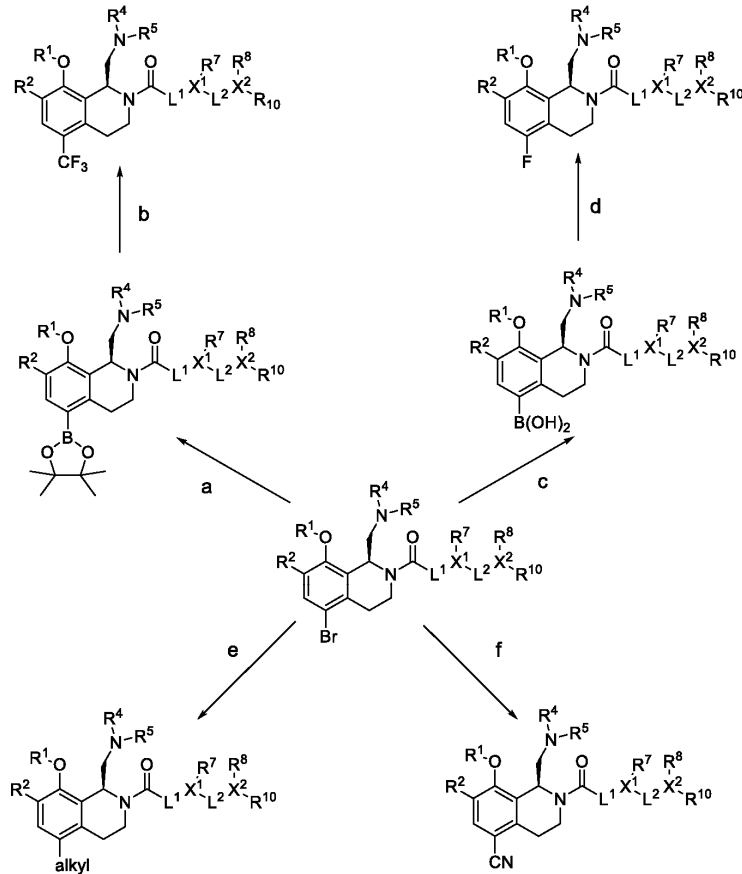
Схема 2



a) H_2 , 10% Pd/C, THF, EtOH; b) BBr_3 , DCM; c) Boc_2O , DCM; d) NCS, DMF.

Как показано на схеме 3, превращение заместителя R^3 , представляющего собой бром, в подходящий боронат или бороновую кислоту обеспечивает возможность получения фтор- и трифтор-производных. Бром может быть превращен в алкильную группу посредством реакции с подходящим алкилборонатом с применением подходящего палладиевого катализатора; например, когда алкил представляет собой метил, подходящий боронат представляет собой 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан, а подходящий палладиевый катализатор представляет собой $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$. Соединения, в которых R^3 представляет собой циано, могут быть получены из бром-производных посредством обработки цианирующим средством, таким как $\text{Zn}(\text{CN})_2$, с применением палладиевого катализатора, такого как $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

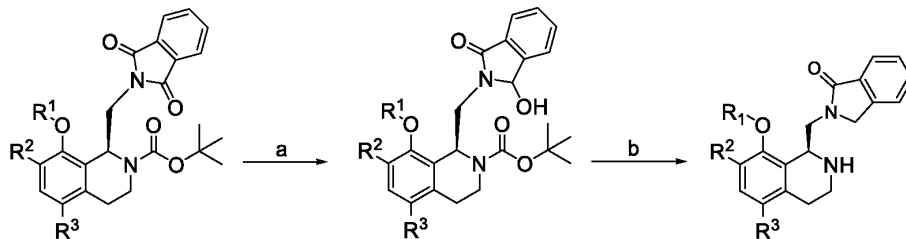
Схема 3



a) дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан, X-phos Pd, гипоборная кислота; b) $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$, SelectFluor®; c) бис(пинаколато)дибор, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$; d) триметокси(трифторметил)боранид калия, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$; e) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, алкилборан; f) $\text{Zn}(\text{CN})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Соединения по настоящему изобретению, в которых $-\text{NR}^4\text{R}^5$ представляет собой индолинон, могут быть получены посредством восстановления соответствующего фталимида последовательно с помощью борогидрида натрия, а затем триэтилсилана в соответствии со схемой 4.

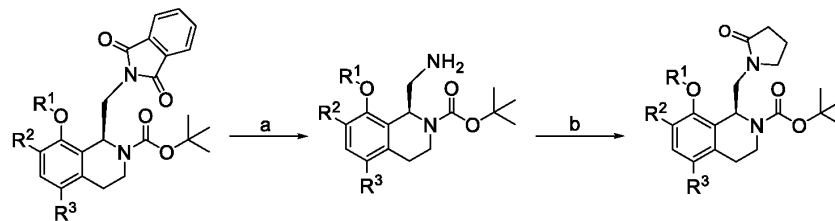
Схема 4



a) NaBH_4 , MeOH; b) TFA, Et_3SiH .

Соединения по настоящему изобретению, в которых группа $-\text{NR}^4\text{R}^5$ представляет собой пирролидинон, могут быть получены из промежуточных соединений, в которых $-\text{NR}^4\text{R}^5$ представляет собой фталимидную группу, посредством удаления фталимидной группы с помощью гидразина, с последующим превращением полученного первичного амина в пирролидинон за счет реакции с соответствующим лактоном или сложным ω -галогенэфиром или в индолинон в соответствии с путями, указанными на схеме 5.

Схема 5

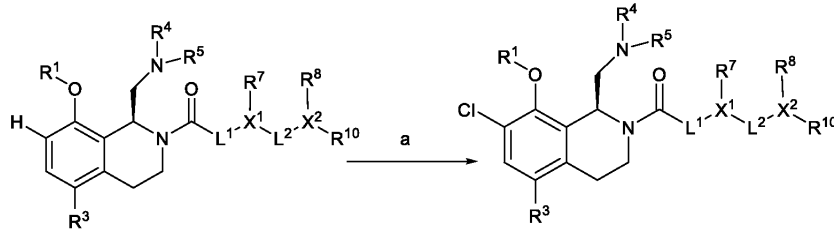


a) N_2H_4 , EtOH; b) метил-4-бромбутаноат, Et_3N , PhMe.

Соединения по настоящему изобретению, в которых R^2 представляет собой заместитель-галоген,

могут быть получены из промежуточных соединений или примеров по настоящему изобретению, в которых R^2 представляет собой водород, посредством обработки подходящим галогенирующим средством, таким как N-хлорсукцинимид, как показано на схеме 6.

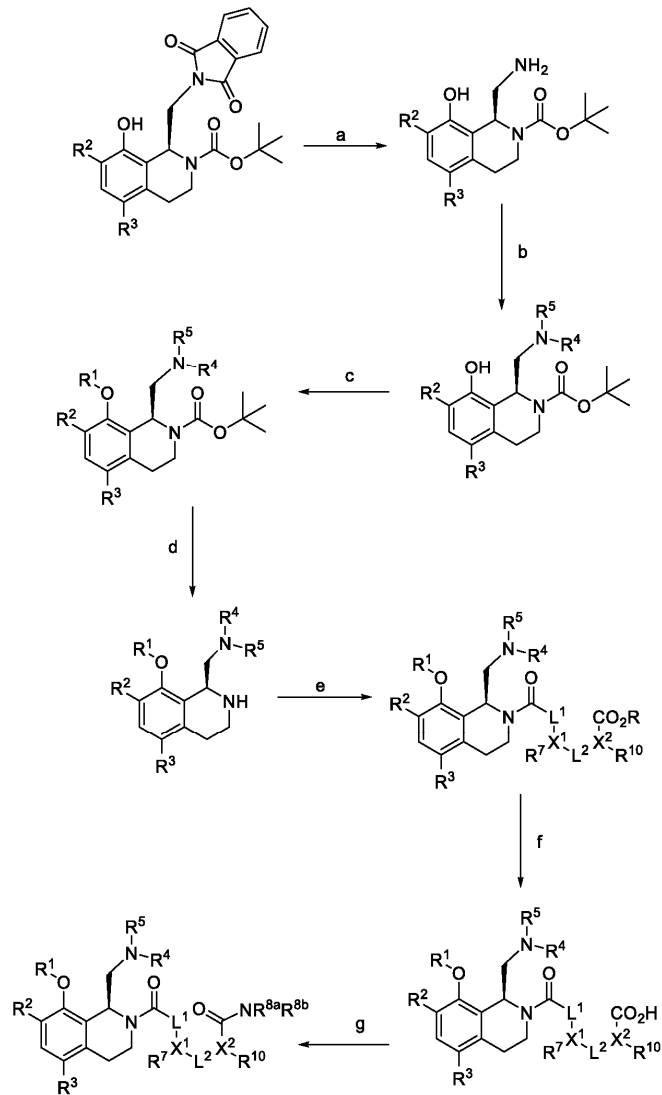
Схема 6



a) NCS, DCM/DMF.

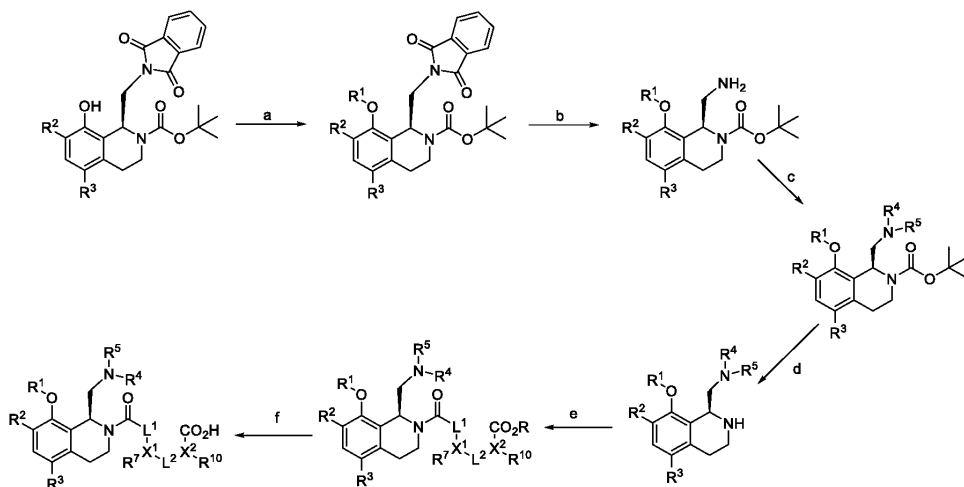
Общий способ А.

В типичной процедуре синтеза фталимида, если он применяется в качестве защитной группы, удаляют с применением типичных реагентов (например, гидразина) и амин вводят в реакцию с соответствующими реагентами, чтобы внедрить требуемое замещение NR^4R^5 . Третья стадия предусматривает внедрение требуемого эфира посредством общепринятых способов, таких как алкилирование с помощью алкилгалогенида или активированного спирта (например, мезилата, трифлата) или реакция Мицунобу с применением таких реагентов, как DBAD или DEAD, и подходящего фосфина. Защитную Вос-группу затем удаляют, как правило, посредством обработки с помощью HCl. Группа $L^1X^1(R^7)L^2X^2(CO_2R)R^{10}$ может быть введена из соответствующим образом замещенного и защищенного производного бис-кислоты; в идеальном случае, где одна кислотная группа активирована для реакции с аминогруппой тетрагидроизохинолинового (ТНIQ) остова, а другая кислотная группа защищена соответствующим образом, например, как сложный бензиловый или диметоксибензиловый эфир, или за счет раскрытия кольца подходящего циклического ангидрида, или за счет реакции с хлорангидридом. Типичные реагенты амидного сочетания, такие как HATU, применяют для активации кислоты.



На предпоследней стадии защитную группу удаляют посредством подходящей методики, такой как гидролиз, гидрогенолиз, воздействие сильных кислот, таких как HCl или TFA, или кислоты Льюиса, такой как BBr_3 , с получением карбоновой кислоты. На финальной стадии карбоновую кислоту превращают в первичный, вторичный или третичный амид с использованием реакций сочетания амидов и веществ, хорошо известных в данной области, таких как HATU и 1,1'-карбонилдиимдазол (CDI).

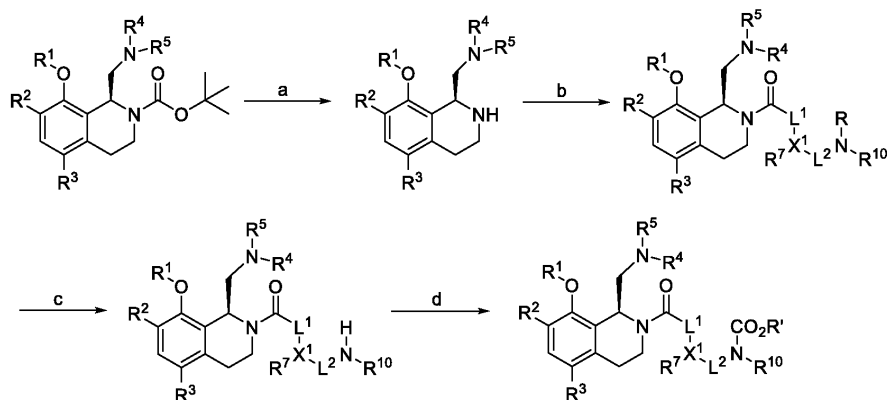
Общий способ В.



В дополнительной типичной процедуре порядок стадий может быть изменен по сравнению с общим способом А. Требуемый эфир внедряют на первой стадии, причем снова посредством общепринятых способов, описанных в приведенном выше общем способе А. Фталимидную защитную группу удаляют на второй стадии и амин вводят в реакцию с соответствующими реагентами для внедрения требуемого

замещения NR^4R^5 . Затем защитную Boc-группу удаляют и группу $\text{L}^1\text{X}^1(\text{R}^7)\text{L}^2\text{X}^2(\text{CO}_2\text{R})\text{R}^{10}$ можно затем вводить на пятой стадии. Финальная стадия предусматривает удаление защитной группы карбоновой кислоты, как описано в приведенных выше общих способах. Синтезы примеров соединений карбоновых кислот описаны в одновременно находящейся на рассмотрении заявке PCT/GB2019/053012 (WO 2020/084300).

Общий способ С.



В дополнительной типичной процедуре группа $\text{L}^1\text{X}^1(\text{R}^7)\text{L}^2\text{N}(\text{R})\text{R}^{10}$ может быть введена из соответствующим образом замещенного и защищенного производного моно-кислоты; в идеальном случае, где кислотная группа активирована для реакции с аминогруппой тетрагидроизохинолинового (ТНIQ) остова и аминогруппа защищена соответствующим образом, например, как трет-бутоксикарбонил, или за счет реакции с соответствующим хлорангидридом. Фармацевтические композиции

Соединения по настоящему изобретению в большинстве случаев, но не обязательно, будут составлять в фармацевтические композиции перед введением пациенту. Следовательно, согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавитель или носитель.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и упакованы в виде нерасфасованной формы, при этом безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно извлекать и затем давать пациенту, как, например, в случае порошков или сиропов. В качестве альтернативы фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и упакованы в виде стандартной лекарственной формы, при этом каждая физически дискретная единица содержит безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению. При получении в виде стандартной лекарственной формы фармацевтические композиции по настоящему изобретению, как правило, содержат от 1 мг до 1000 мг.

Композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, капсул, капсуловидных таблеток, пилюлей, пастилок, порошков, сиропов, настоек, суспензий, растворов, эмульсий, саше и крахмальных капсул), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, лосьонов, растворов, паст, спреев, пенки и гелей), для трансдермального введения, такого как посредством трансдермальных пластырей, для введения путем ингаляции (например, в виде сухих порошков, аэрозолей, суспензий и растворов), для введения путем инсuffляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривенного или внутримышечного введения доз или в виде суппозитория для ректального введения доз).

Применяемое в данном документе "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или носитель, задействованные в придании формы или консистенции фармацевтической композиции.

Каждое вспомогательное вещество должно быть совместимым с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании, таким образом предотвращаются взаимодействия, которые будут значительно снижать эффективность соединения по настоящему изобретению при введении пациенту, и взаимодействия, которые будут приводить к фармацевтическим композициям, которые не являются фармацевтически приемлемыми. Кроме того, каждое вспомогательное вещество должно иметь достаточно высокую чистоту, чтобы быть фармацевтически приемлемым.

Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества будут меняться в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны для конкретной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные ве-

щества могут быть выбраны за их способность содействовать получению однородных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность содействовать получению стабильных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность содействовать доставке или транспортировке соединения или соединений по настоящему изобретению после введения пациенту из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность увеличивать степень соблюдения пациентом предписанной схемы лечения.

Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают следующие типы вспомогательных веществ: разбавители, наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, гранулирующие средства, средства для нанесения покрытий, смачивающие средства, растворители, соразтворители, суспендирующие средства, эмульгаторы, подсластители, ароматизирующие средства, средства, маскирующие вкус и запах, красящие средства, антислеживающие средства, увлажнители, хелатирующие средства, пластификаторы, средства, повышающие вязкость, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные средства. Специалист в данной области техники будет понимать, что определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут выполнять более одной функции и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, насколько много вспомогательного вещества присутствует в составе и какие другие ингредиенты присутствуют в составе.

Специалисты в данной области техники обладают знаниями и умениями, позволяющими им выбрать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества в подходящих количествах для применения в настоящем изобретении. Кроме того, имеется целый ряд ресурсов, доступных специалисту в данной области техники, в которых описаны фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и они могут быть применимы при выборе подходящих фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают с применением методик и способов, известных специалистам в данной области техники. Некоторые из способов, которые являются широко применяемыми в данной области техники, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company). Количество активного ингредиента, которое комбинируют с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, будет непременно меняться в зависимости от подлежащего лечению пациента и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, обычно будет содержать, например, от 0,5 мг до 0,5 г активного средства (более предпочтительно от 0,5 до 100 мг, например, от 1 до 30 мг), составленного с соответствующим и пригодным количеством вспомогательных веществ, которое может меняться от приблизительно 5 до приблизительно 98 процентов от общего веса композиции.

Размер дозы соединения формулы (I) для терапевтических или профилактических целей, естественно, будет меняться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения в соответствии с общеизвестными медицинскими принципами.

При применении соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей его обычно будут вводить, чтобы достичь суточной дозы, находящейся в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 75 мг/кг массы тела, при введении ее, в случае необходимости, в виде разделенных доз. В целом, при использовании парентерального пути будут вводиться более низкие дозы. Таким образом, например, для внутривенного или внутривенного введения обычно будут применять дозу, находящуюся в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 30 мг/кг массы тела. Аналогичным образом, для введения путем ингаляции будут применять дозу, находящуюся в диапазоне, например, от 0,05 мг/кг до 25 мг/кг массы тела. Также может быть подходящим пероральное введение, в частности, в форме таблеток. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 0,5 мг до 0,5 г соединения по настоящему изобретению.

Пути введения.

Соединения по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию, содержащую активное соединение, можно вводить субъекту с помощью любого удобного пути введения, либо системно/периферически, либо местно (т.е. в участок требуемого действия).

Пути введения включают без ограничения пероральный (например, путем приема внутрь); буккальный; сублингвальный; трансдермальный (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т.д.); чресслизистый (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т.д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); глазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, с помощью терапии посредством ингаляции или инсуффляции, например, посредством аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью вагинального суппозитория); парентеральный, например, с помощью инъекции, в том числе подкожной, внутривенной, внутримышечной, внутривенной, внутриаортальной, внутрисер-

дечной, интратекальной, интраспинальной, интракапсулярной, субкапсулярной, внутриглазничной, внутрибрюшинной, интратрахеальной, субкутикулярной, внутрисуставной, субарахноидальной и внутригрудинной; с помощью имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, определенную в данном документе, вводят перорально или посредством ингаляции.

Варианты терапевтического использования и применения.

Соединения по настоящему изобретению являются активаторами Nrf2. Вследствие этого они представляют собой терапевтические средства, потенциально применимые для лечения заболеваний или состояний, опосредованных активацией Nrf2.

Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в терапии.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2. В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушений, опосредованных активацией Nrf2, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

Примеры конкретных заболеваний или состояний, для лечения которых можно применять соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, включают без ограничения любое из следующего: хроническую обструктивную болезнь легких, острую, хроническую и тяжелую астму, острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброз легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозный фиброз, COVID-19, диабет, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и восстановление после него, ремоделирование сердца, виды сердечной аритмии, гипертрофию сердца, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, саркопению, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, инсулинорезистентность, легочную артериальную гипертензию, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, ишемический инсульт, бета-талассемию, серповидно-клеточную анемию, ревматоидный артрит, синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, индуцированный облучением дерматит, атопический дерматит, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, индуцированное токсинами заболевание печени, вирусный гепатит и цирроз, хроническое заболевание почек, диабетическую нефропатию, аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек, СКД, ассоциированное с диабетом I типа (T1D), IgA-нефропатию (IgAN), синдром Альпорта, фокально-сегментарный гломерулосклероз, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, лобно-височную деменцию, рассеянный склероз, наследственную атаксию Фридрейха, хроническую боль, шизофрению, рак легкого, рак молочной железы, рак толстой кишки, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), эндотелиальную дистрофию роговицы Фукса, увеит или преэклампсию. В частности, соединения по настоящему изобретению (включая фармацевтически приемлемые соли) могут применяться в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного

облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита или преэклампсии.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита или преэклампсии.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита. В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита или преэклампсии, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ активации Nrf2 *in vitro*, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ активации Nrf2 *in vivo*, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ активации Nrf2 *in vitro* и/или *in vivo*, причем указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Комбинированные виды терапии

Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно в виде монотерапии или можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Выбор одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, разумеется, будет меняться в зависимости от заболевания или состояния, подлежащих лечению, или их тяжести.

Применение комбинированных видов терапии для лечения определенных медицинских состояний является обычной практикой.

В соответствии с конкретным аспектом настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении заболевания или состояния, в которые вовлечена активация Nrf2, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемую соль и другое терапевтическое средство.

В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в предупреждении или лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, atopического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита или презклямпсии, причем комбинация содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

Следует понимать, что в случаях применения в данном документе термина "комбинация", он относится к одновременному, разделному или последовательному введению. В одном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к одновременному введению. В другом аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к разделному введению. В дополнительном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к последовательному введению. В случае, если введение является последовательным или разделным, отсрочка введения второго компонента не должна приводить к потере полезного эффекта комбинации.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами

в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут содержать дополнительное соединение по настоящему изобретению. Следовательно, в одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит два соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. Согласно конкретному аспекту настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в предупреждении или лечении аллергического заболевания, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания (например, астмы или COPD); сердечно-сосудистого или метаболического заболевания (например, диабета); нейродегенеративного заболевания; хронического заболевания почек или печени; серповидно-клеточной анемии; легочной артериальной гипертензии; рака или для содействия трансплантации.

Согласно конкретному аспекту настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в предупреждении или лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, язвенного колита, болезни Крона, воспалительного заболевания кишечника, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

Примеры других терапевтических средств, которые можно применять как часть комбинированной терапии с соединением по настоящему изобретению (например, в качестве одного из двух или более активных средств как часть двухкомпонентной или трехкомпонентной комбинаций), включают без ограничения следующее:

(i) агонисты бета-2-адренорецептора (которые могут представлять собой рацемат или один энантиомер), включая сальметерол, салбутамол, формотерол, сальмефамол, фенотерол, кармотерол, этантерол, наминтерол, кленбутерол, пирбутерол, флербутерол, репротерол, бамбутерол, индакатерол, тербуталин, вилантерол, олодатерол и их соли;

(ii) антихолинергические средства, действующие в качестве антагонистов на мускариновые рецепторы, которые включают ипратопий (например, в виде бромида, CAS 22254-24-6, реализуемого под названием Атровент), окситропий и тиотропий (например, в виде бромида, CAS 136310-93-5, реализуемого под названием Спирива), реватропат, LAS-34273, аклидиний, гликопирроний, умеклидиний и их соли;

(iii) кортикостероидные противовоспалительные средства; примеры включают метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон, флутиказона пропионат, флутиказона фуруат, сложные эфиры беклометазона (например, сложный 17-пропионатный эфир или сложный 17,21-дипропионатный эфир), будесонид, флунизолид, сложные эфиры мометазона (например, мометазона фуруат), триамцинолона ацетонид, рофлепони́д, циклезонид, бутиксокорта пропионат, RPR-106541 и ST-126;

(iv) противовоспалительные средства, включая нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID); примеры NSAID включают кромогликат натрия, недокромил натрия, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) (например, теofilлин, ингибиторы PDE4 или смешанные ингибиторы PDE3/PDE4), антагонисты лейкотриенов, ингибиторы JAK, ингибиторы Pi3K, ингибиторы синтеза лейкотриенов (например, монтелукаст), ингибиторы iNOS, ингибиторы триптазы и эластазы, антагонисты бета-2-интегрина и агонисты или антагонисты аденозиновых рецепторов (например, агонисты аденозин-2а), антагонисты цитокинов (например, антагонисты хемокинов, такие как антагонист CCR3) или ингибиторы синтеза цитокинов или ингибиторы 5-липоксигеназы;

(v) сосудорасширяющие и антипролиферативные средства (например, простаноиды и ингибиторы PDE5), включая эпопростенол (Флолан), трепростинил (Ремодулин), илопрост (Вентавис), трепростинил (Тивасо), босентан (Траклир), амбрисентан (Летаирис), силденафил (Ревацио), тадалафил (Адцирка);

(vi) антидиабетические лекарственные препараты, включая виды инсулина, бигуаниды (например, метформин), виды сульфонилмочевины (например, глимепирид), меглитиниды (например, репаглинид), тиазолидиндионы (например, пиоглитазон), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (например, ситаглиптин), миметики инкретина/аналоги GLP-1 (например, лираглутид, эксенатид, дилаглутид), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) (например, канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин) и ингибиторы α -глюкозидазы (например, акарбозу);

(vii) гидроксимочевину и другие средства, применяемые для лечения серповидно-клеточной анемии, такие как L-глутамин, NCX1443, GBT440 (вокселотор), универсальные антагонисты селективных (GMI-1070, ривипансел), гуманизированное антитело к Р-селектину (SelG1, кринализумаб), аптамеры Р-селектина, севупарин, регаденозон, тикагрелор, N-ацетил-цистеин (NAC), ингибиторы фосфодиэстеразы 9 (например, PF-04447943, IMR-687, BAY 73-6691, BAY 41-2271); и

(viii) ингибиторы ASK1, такие как селонсертиб, агонисты FXR, такие как обетихоловая кислота, GS-9674, P_x-102, ингибиторы ACC, такие как GS-0976, и агонисты PPAR α/δ , такие как элафибранор.

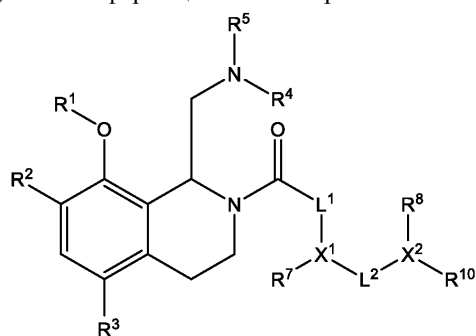
Упомянутые выше комбинации можно успешно предлагать для применения в форме фармацевтического состава, и, таким образом, фармацевтические составы, содержащие комбинацию, определенную выше, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем, представляют дополнительный аспект настоящего изобретения.

Такое совместное/комбинированное лечение можно обеспечить путем одновременного, последовательного или раздельного введения дозы отдельных компонентов лечения. В одном варианте осуществления отдельные соединения будут вводиться одновременно в комбинированном фармацевтическом составе.

В таких комбинированных видах терапии используются соединения по настоящему изобретению в пределах диапазона доз, описанного в данном документе, а другое фармацевтически активное средство - в пределах установленных для него диапазонов доз и/или в такой дозировке, что описана в соответствующем опубликованном источнике.

Следующие пронумерованные пп.1-30 не являются пунктами формулы изобретения, а описывают определенные аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения.

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



(I),

где X^1 представляет собой азот или группу $-CR^6$;

X^2 представляет собой азот или группу $-C^*R^9$;

R^1 выбран из C_{1-4} алкилен- R^{11} , гетероциклила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, $-C(O)-R^{12}$, SO_2-R^{13} , C_{1-3} алкилен- OR^{14} и гетероарила, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH , C_{1-3} алкокси и циано; и где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH и C_{1-3} алкокси;

R^2 выбран из водорода, фтора, хлора и C_{1-3} алкила;

R^3 выбран из водорода, фтора, хлора, брома, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и циано;

R^4 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^5 представляет собой $-C(O)-C_{1-4}$ алкил, $-C(O)-C_{3-7}$ циклоалкил, $-C(O)-$ гетероарил или $-C(O)-$ арил, где указанные гетероарил и арил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, гидроксид, C_{1-3} алкокси, CO_2R^{15} и циано; или

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо:

содержит один или несколько фрагментов $-C(O)-$, присоединенных к атому азота;

необязательно содержит один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

необязательно конденсировано с арильным или гетероарильным кольцом;

необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе или 3-6-членному гетероциклическому кольцу и

необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH , C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;

L^1 и L^2 независимо выбраны из связи и $-CR^{21}R^{22}$ -, при условии если L^2 представляет собой связь, X^1 и X^2 одновременно не могут быть азотом;

R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила; или

R^6 и R^7 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо;

R^8 представляет собой $C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ или $-C(=O)R^{8c}$;

R^{8a} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{8b} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил, где C_{1-6} алкильная или C_{3-7} циклоалкильная группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH , C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ; или

R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо:

необязательно содержит один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы; и

необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} ;

R^{8c} представляет собой C_{1-3} алкил или C_{1-3} галогеналкил;

R^9 выбран из водорода, C_{1-4} алкила, гидрокси, C_{1-3} алкокси и галогена;

R^{10} выбран из водорода и C_{1-4} алкила; или

R^9 и R^{10} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо; или

L^2 представляет собой связь, и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо,

где указанное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

указанное циклоалкильное кольцо обязательно содержит 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи и обязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3} алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 обязательно представляет собой C_{1-3} алкиленовую группу, соединяющую C^* с атомом углерода кольца;

указанные циклоалкильное и гетероциклическое кольца обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила и дейтерия; и

указанные циклоалкильное и гетероциклическое кольца обязательно присоединены посредством спироосвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе;

R^{11} выбран из $-C(O)-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-NR^{26}C(O)-R^{27}$, $-NR^{28}SO_2-R^{29}$, гетероциклила, арила и гетероарила, где указанные арильная и гетероарильная группы обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси, гетероциклила и циано; и указанная гетероциклическая группа обязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси, оксо и циано;

R^{12} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, OR^{31} , $NR^{32}R^{33}$, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;

R^{13} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, гетероарила, гетероциклила и $NR^{34}R^{35}$, где указанные гетероарил и гетероциклил обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;

R^{17} выбран из водорода, C_{1-4} алкила, $C(O)C_{1-3}$ алкила и $C(O)NR^{36}R^{37}$;

R^{18} , R^{19} и R^{20} независимо выбраны из C_{1-4} алкила, OH, C_{1-3} алкокси и $NR^{38}R^{39}$;

R^{24} выбран из C_{1-4} алкила, $NR^{40}R^{41}$ и OR^{42} ;

R^{25} выбран из C_{1-4} алкила и $NR^{43}R^{44}$;

R^{27} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} галогеналкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- $E1^{45}$, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;

R^{29} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} галогеналкила, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{46} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси и циано;

R^{30} выбран из гидрокси, C_{1-3} алкокси, C_{3-7} циклоалкила, циано и $NR^{47}R^{48}$;

R^{40} выбран из водорода и C_{1-4} алкила;

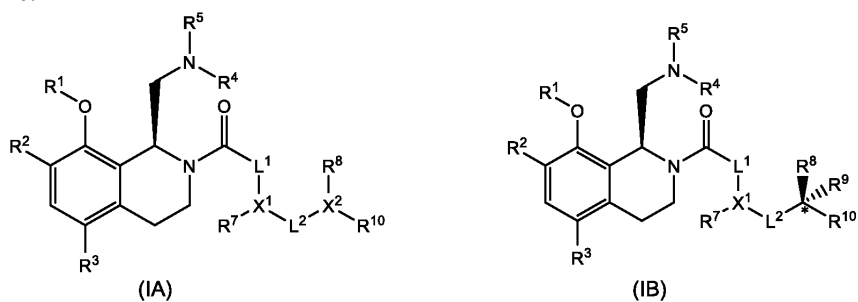
R^{41} выбран из водорода, C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-3} алкокси, арила и гетероарила; или

R^{40} и R^{41} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероарильное или гетероциклическое кольцо, где указанные гетероарильное и гетероциклическое кольца обязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{3-7} циклоалкила и циано;

R^{45} и R^{46} независимо выбраны из гидрокси, C_{1-3} алкокси и C_{3-7} циклоалкила; и

R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{26} , R^{28} , R^{31} , R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} , R^{42} , R^{43} , R^{44} , R^{47} и R^{48} независимо выбраны из водорода, C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение характеризуется структурной формулой IA или IB, показанной ниже:



где L^1 , L^2 , X^1 , X^2 и R^1 - R^{10} являются такими, как определено в п.1.

3. Соединение по п.1 или п.2, где L^2 представляет собой связь, и R^7 и R^{10} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклическое кольцо, при этом

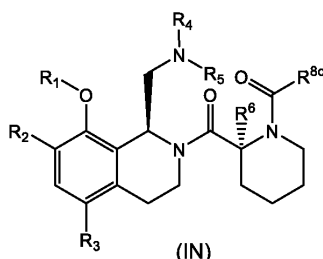
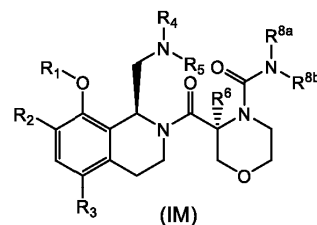
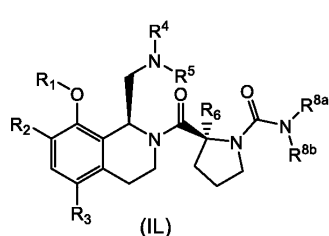
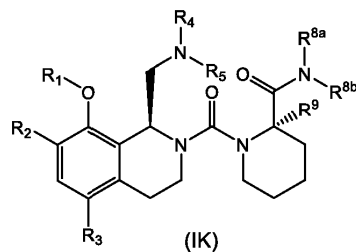
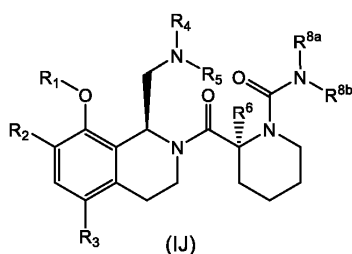
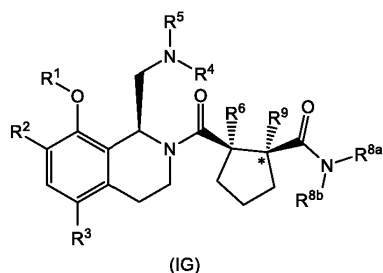
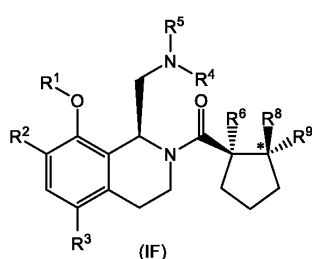
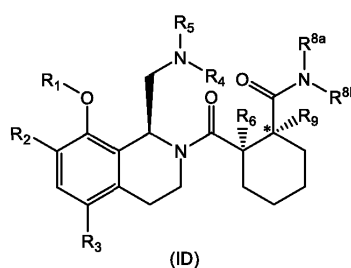
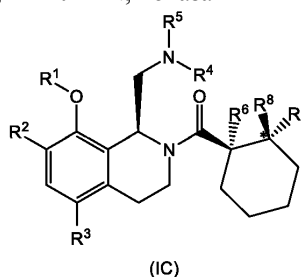
указанное гетероциклическое кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

указанное циклоалкильное кольцо необязательно содержит 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи и необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3} алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3} алкиленовую группу, соединяющую C^* с атомом углерода кольца;

указанные циклоалкильное и гетероциклическое кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и дейтерия;

указанные циклоалкильное и гетероциклическое кольца необязательно присоединены посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе.

4. Соединение по п.1, где указанное соединение характеризуется одной из структурных формул IC, ID, IF, IG, IJ, IK, IL, IM или IN, показанных ниже:



где R^1 - R^6 , R^8 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} и R^9 являются такими, как определено в п.1 и циклогексильное, циклопентильное, пиперидинильное, пирролидинильное или морфолинийное кольцо:

необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси и дейтерия; и необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где R^1 представляет собой C_{1-4} алкилен- R^{11} , такой как CH_2-R^{11} .

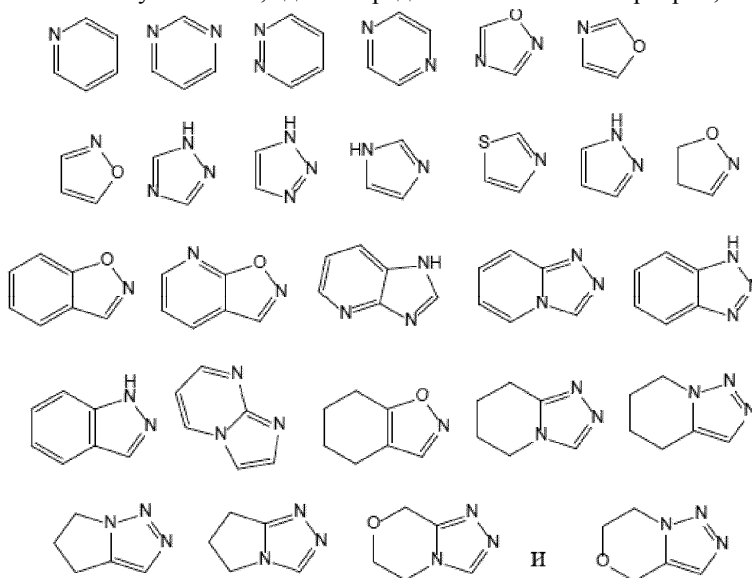
6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^{11} выбран из $-C(O)-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-NR^{26}C(O)-R^{27}$, $-NR^{28}SO_2-R^{29}$ и гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси, гетероциклила и циано.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^{11} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси, гетероциклила и циано.

8. Соединение по любому из пп.1-11, где R^7 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, диформетила, триформетила, хлора, фтора, циклопропила, метокси, CH_2-R^{30} и $CH_2CH_2-R^{30}$.

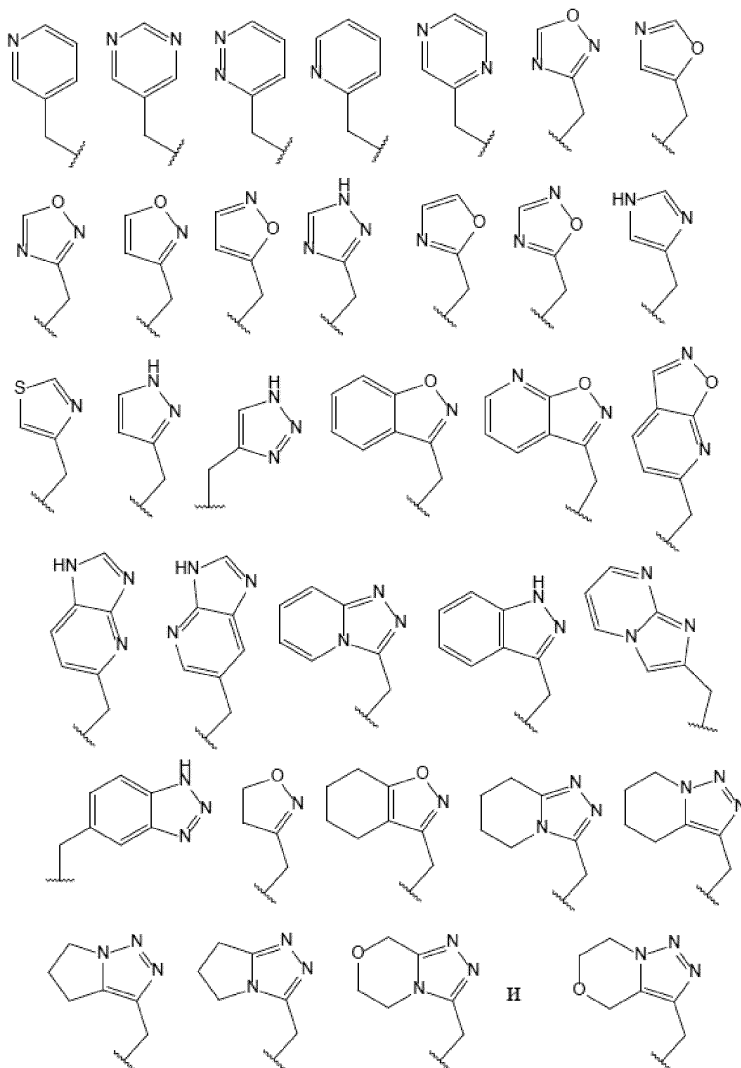
9. Соединение по любому из пп.1-7, где R^{11} представляет собой пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, оксазол, изоксазол, оксадиазол, 1,2,3-триазол, 1,2,4-триазол, 1,2,4-оксадиазол, индазол, бензотриазол, бензизоксазол, изоксазолопиридинил, имидазопиридинил или триазолопиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси, гетероциклила и циано.


10. Соединение по любому из пп.1-7, где R^{11} представляет собой гетероарил, выбранный из:



причем каждый гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена, OH, C_{1-3} алкокси, гетероциклила и циано.

11. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ выбран из одной из следующих групп:



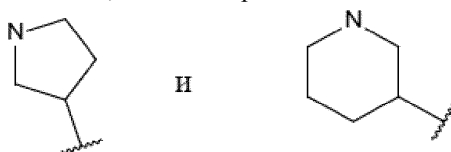
где  представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₁₋₃галогеналкила, C₃₋₇циклоалкила, C₁₋₄алкилен-R³⁰, галогена, OH, C₁₋₃алкокси, гетероциклила и циано.


12. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, -C(O)-R¹², SO₂-R¹³, гетероарила и C₁₋₃алкилен-OR¹⁴, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, галогена, OH, C₁₋₃алкокси и циано.

13. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ представляет собой пиперидинил или пирролидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R¹², SO₂-R¹³, гетероарила и C₁₋₃алкилен-OR¹⁴, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C₁₋₄алкила, C₃₋₇циклоалкила, галогена, OH, C₁₋₃алкокси и циано.

14. Соединение по п.13, где R¹ представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R¹², SO₂-R¹³, гетероарила и C₁₋₃алкилен-OR¹⁴, где указанный гетероарил необязательно замещен C₁₋₄алкилом или C₃₋₇циклоалкилом.

15. Соединение по любому из пп.1-4, где R¹ выбран из одной из следующих групп:



где  представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из $-C(O)-R^{12}$, SO_2-R^{13} , гетероарила и C_{1-3} -алкилен- OR^{14} , при этом указанный гетероарил обязательно замещен C_{1-4} -алкилом или C_{3-7} -циклоалкилом.

16. Соединение по любому из пп.1-15, где R^2 представляет собой водород или фтор.

17. Соединение по любому из пп.1-16, где R^3 представляет собой водород или хлор.

18. Соединение по любому из пп.1-17, где R^4 представляет собой водород и R^5 представляет собой $-C(O)-C_{1-4}$ -алкил, $-C(O)-C_{3-7}$ -циклоалкил или $-C(O)$ -арил, где указанный арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4} -алкила, галогена, гидрокси, C_{1-3} -алкокси, CO_2R^{15} и циано.

19. Соединение по любому из пп.1-17, где R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо

содержит один или несколько фрагментов $-C(O)-$, присоединенных к атому азота;

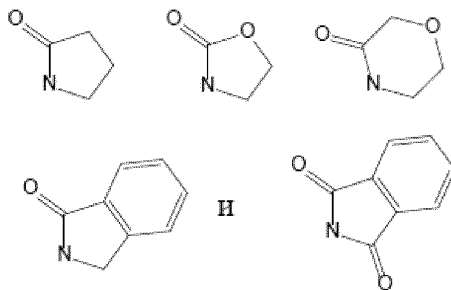
необязательно содержит один или несколько дополнительных гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы;

необязательно конденсировано с арильным кольцом;

необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} -циклоалкильной группе или 3-5-членному гетероциклическому кольцу и

необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} -алкила, галогена, OH , C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} .

20. Соединение по любому из пп.1-17, где R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический фрагмент, выбранный из одного из следующих:



где насыщенное кольцо гетероциклического фрагмента необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} -циклоалкильной группе, и где указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} -алкила, галогена и OH .

21. Соединение по любому из пп.1-20, где R^8 представляет собой $C(=O)NR^{8a}R^{8b}$.

22. Соединение по п.21, где R^{8a} представляет собой водород.

23. Соединение по п.21 или п.22, где R^{8b} представляет собой водород, C_{1-4} -алкил или C_{3-5} -циклоалкил, где C_{1-4} -алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OH , C_{1-3} -алкокси, C_{3-7} -циклоалкила и циано.

24. Соединение по п.21, где R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} -алкила, галогена, OH , C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -галогеналкила, C_{3-7} -циклоалкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20} .

25. Соединение по любому из пп.1-20, где R^{8c} представляет собой C_{1-3} -фторалкил.

26. Соединение по любому из пп.1-25, где R^9 представляет собой водород или метил.

27. Соединение по п.1, которое выбрано из любого из следующего:

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(4-(метиламино)-4-оксобутокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

N-(2-(((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1*R*,2*S*)-2-(этилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-(циклопропанкарбоксамидометил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1*H*-пиразол-5-ил)метокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-(ацетамидометил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1*S*,2*R*)-*N*-метил-2-(((*S*)-1-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

4-(((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1*R*,2*S*)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)бутановой кислоты;

(*R*)-1-(((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилпиперидин-2-карбоксамид;

(*S*)-2-(((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилпирролидин-1-карбоксамид;

1-(((*S*)-5-хлор-2-(((*S*)-1-(2,2-дифторацетил)пиперидин-2-карбонил)-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она;

(*S*)-6-(((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метил-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксамид;

(1R,2S)-2-((R)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутоксид)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

5-циклопропил-*N*-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)изоксазол-3-карбоксамид;

N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-4,5-диметилизоксазол-3-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

N-(2-(((S)-2-((1R,2S)-2-(циклопропилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид;

N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид;

N-(2-(((S)-2-((1R,2S)-2-(циклобутилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид;

5-циклопропил-*N*-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)изоксазол-3-карбоксамид;

N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)бензо[*d*]оксазол-2-карбоксамид;

N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)бензо[*d*]изоксазол-3-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(2-((5-метилизоксазол)-4-сульфонамидо)этоксид)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-*N*-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(пиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-никотиноилпирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-((5-метилизоксазол-4-ил)сульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

N-(2-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)тиазол-2-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-(циклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(5-метилизоксазол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(оксазол-5-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(2-метилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-(2,4-диметилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(2-метилтиазол-4-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(R)-4-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-N,3-диметил-4-оксобутанамид;

(1S,2R)-N-метил-2-((S)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(пиразин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(S)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-пропилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-(2-метоксиэтил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-N-(2,2-дифторэтил)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-N-(цианометил)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-N-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-(2-гидроксиэтил)циклогексан-1-карбоксамид;

1-((S)-1-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1-оксопропан-2-ил)-3-метилмочевины;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

5-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-N-метил-5-оксопентанамида;

4-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-N-метил-4-оксобутанамида;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-этилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-(3-гидроксипропил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-N-метил-2-((S)-1-(пропионамидометил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1H-пиразол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

метил-(S)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-этилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(2R,3R)-4-((S)-5-хлор-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-N,2,3-триметил-4-оксобутанамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридазин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пирозин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиримидин-5-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(2-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(изоксазоло[5,4-b]пиридин-3-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метилизоксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(имидазо[1,2-a]пиримидин-2-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)циклогексан-1-карбоксамид;

(S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилтетрагидрофуран-2-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(S)-3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилморфолин-4-карбоксамид;

(S)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпирролидин-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(S)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид; или

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

29. Соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п.28 для применения в терапии.

30. Соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п.28 для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидноклеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, atopического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания

печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса, увеита или преэклампсии.

Примеры

Общие процедуры.

Способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Исходные материалы получали согласно процедурам, известным из уровня техники, или как проиллюстрировано в данном документе, или они являются коммерчески доступными. Коммерчески доступные реагенты использовали без дополнительной очистки. Если температура реакции не указана, то реакцию осуществляли при температуре окружающей среды, которая обычно составляет 18-27°C. Если характеристики описанных в настоящем изобретении соединений определяли с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии, то спектры регистрировали на приборах 500 МГц Bruker, 400 МГц Bruker, 250 МГц Bruker, 300 МГц JEOL или 400 МГц JEOL. Если не указана температура, то спектры регистрировали при температуре окружающей среды. Значения химического сдвига выражены в частях на миллион (ppm). Если ЯМР-спектры являются сложными вследствие присутствия взаимно превращающихся изомеров, то представлены примерные результаты частичного интегрирования сигналов или определения характеристик только основного изомера. Использовались следующие сокращения для обозначения мультиплетности ЯМР-сигналов: s = синглет, b = широкий, t = триплет, q = квартет, m = мультиплет, d = дублет.

Аналитическая LCMS.

Если характеристики описанных в настоящем изобретении соединений определяли с помощью данных LCMS, то время удерживания и молекулярную массу определяли с применением способов, перечисленных в таблице ниже. В случаях если соединения по настоящему изобретению представляют собой медленно взаимно превращающиеся стереоизомеры, - представлены несколько значений времени удерживания.

Способ	Прибор	Колонка		Элюенты	Градиент
1	Waters Acquity UPLC (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор SQD.	XBridge BEH C18 (2,5 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °C	A: 10 mM бикарбонат аммония, pH 10 B: MeCN	2-98% B от 0,0 до 4,0 мин.
2	Waters Alliance 2695 HPLC (детектор на диодной матрице 215-350 нм) и масс-спектрометр ZQ	XBridge C18 (2,5 мкм, 3,0 x 150 мм)	40 °C	A: 0,05% муравьиная кислота в воде B: MeCN	0-95% B от 0,0 до 6,0 мин., 95% B до 11,1 мин.
3	Acquity UPLC (насос для двухкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр ZQ	Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 100 мм)	40 °C	A: 0,1% муравьиная кислота в воде B: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	5-95% B от 0,4 до 6,0 мин.
4	Acquity UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, UPLC-MS	Acquity UPLC HSS C18	40 °C	A: 0,1% муравьиная кислота в воде	5-95% B от 0,4 до 6,0 мин.

	одиночным квадруподем	(1,8 мкм, 2,1 x 100 мм)		В: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	
5	Acquity UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, UPLC-MS с одиночным квадруподем	Acquity UPLC BEH Shield RP18 (1,7 мкм 2,1 x 100 мм)	40 °C	А: 10 мМ бикарбонат аммония, pH 10 В: MeCN	5-95% В от 0,4 до 6,0 мин.
6	Waters Acquity UPLC (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор QDa	XBridge C18 (2,5 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °C	А: 10 мМ бикарбонат аммония, pH 10 В: MeCN	2-98% В от 0,0 до 4,6 мин.
7	Waters Acquity UPLC (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор SQD.	XBridge C18 (2,5 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °C	А: вода В: MeCN С: 2% аммиак в воде	2-95% В в А (везде 5% С) от 0,0 до 5,0 мин.
8	Waters Acquity UPLC (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор SQD.	XBridge C18 (2,5 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °C	А: 10 мМ бикарбонат аммония, pH 10 В: MeCN	2-95% В в А от 0,0 до 4,0 мин., 95% В до 4,7 мин.
9	Устройство управления Waters Acquity Sample (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм и ELS, а также масс-детектор SQD)	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °C	А: вода В: MeCN С: 2% аммиак в воде	2% В с 5% С, и 93% А до 95% В, и 5% С от 0,0 до 4,50 мин., 95% В, 5% С до 5,00 мин.

10	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210–350 нм) и масс-детектор QDa	CSH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °С	А: вода В: MeCN С: 2% муравьиная кислота в воде	2-95% В в А (везде 5% С) от 0,0 до 4,0 мин., 95% В, 5% С до 4,60 мин.
11	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210–350 нм) и масс-детектор QDa	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °С	А: вода В: MeCN С: 2% аммиак в воде	2-95% В в А (везде 5% С) от 0,0 до 4,0 мин., 95% В, 5% С до 4,60 мин.
12	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210–350 нм) и масс-детектор QDa	CSH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °С	А: 0,1% муравьиная кислота в воде В: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту в воде)	3-99% В в А от 0,0 до 1,5 мин., 95% В, 5% А до 1,90 мин.
13	Устройство управления Waters Acquity Sample (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210–350 нм и ELS, а также масс-детектор SQD)	CSH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °С	А: 0,1% муравьиная кислота в воде В: MeCN С: 0,1% муравьиная кислота в воде	2-95% В в А (везде 5% С) от 0,0 до 4,5 мин., 95% В, 5% С до 5,00 мин.
14	Acquity UPLC (насос для двухкомпонентных смесей с детектором	Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 100 мм)	40 °С	А: 0,1% аммиак в воде	5-95% В от 0,4 до 6,0 мин.

	PDA) и масс-спектрометр ZQ				В: MeCN (содержащий 0,1% аммиак)	
15	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210–350 нм) и масс-детектор QDa	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °C		А: 0,1% аммиак в воде В: MeCN (содержащий 0,1% аммиак)	3-95% В от 0,2 до 2,2 мин.
16	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210–350 нм) и масс-детектор QDa	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1 x 50 мм)	40 °C		А: вода В: MeCN С: 2% аммиак в воде	2-95% В в А (езде 5% С) от 0,0 до 1,2 мин., 95% В, 5% С до 1,40 мин.

Препаративная HPLC.

Препаративную HPLC осуществляли с использованием различных препаративных систем с УФ-выявлением с переменной длиной волны или систем Mass Directed AutoPrep (MDAP), перечисленных в таблице ниже. Сбор был инициирован УФ, MS или их комбинацией. УФ-выявление осуществляли при выбранной длине волны, обычно при 210 нм, 230 нм или 280 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре с использованием чередующейся положительной и отрицательной ионизации электрораспылением.

Способ	Прибор	Колонка		Элюенты	Градиент
1	Система очистки Agilent 1260 infinity. LC/MS Agilent серии 6100 с одиночным квадруполом	XSELECT CSH Prep C18 (5 мкм OBD, 21 x 250 мм)	к. т.	А: 0,1% муравьиная кислота в воде В: MeCN (содержащий 0,1%	10-95% В в течение 22 мин. с центром в определенном сфокусированном градиенте

				муравьиную кислоту)	
2	Система очистки Agilent 1260 infinity. LC/MS Agilent серии 6100 с одиночным квадруполом	XBridge Prep C18 (5 мкм OBD, 21 x 250 мм)	к. т.	А: 0,1% аммиак в воде В: MeCN (содержащий 0,1% аммиак)	10-95% В в течение 22 мин. с центром в определенном сфокусированном градиенте
3	Система препаративной HPLC Waters Fractionlynx (насос 2525, детектор 2996/2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767) с системами Waters Acquity с выявлением с помощью Waters SQD LCMS	Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Phenyl Hexyl (10 мкм, 19 x 150 мм)	к. т.	А: MeOH В: MeCN (содержащий 10 мМ бикарбонат аммония)	Градиент как указано

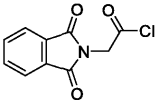
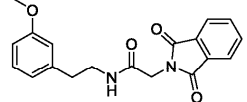
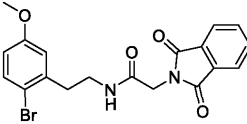
Сокращения.

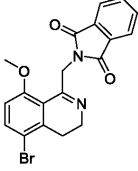
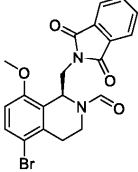
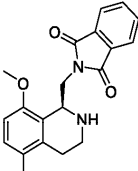
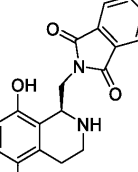
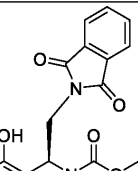
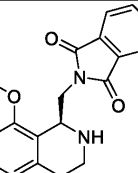
CDI	1,1'-Карбонилдиимидазол
DBAD	Ди- <i>трет</i> -бутила азодикарбоксилат
DCM	Дихлорметан
DIAD	Диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA	<i>N,N</i> -Диизопропилэтиламин
DMF	<i>N,N</i> -Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат

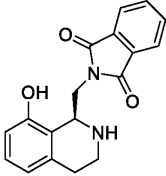
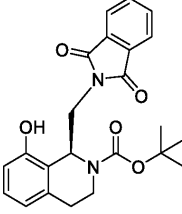
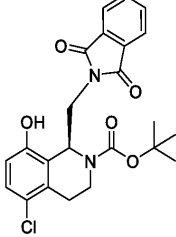
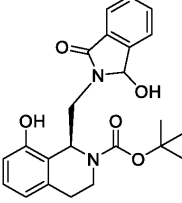
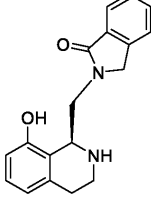
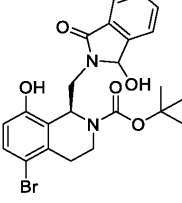
EtOH	Этанол
ч.	Час(-ы)
НАТУ	<i>N</i> -[(Диметиламино)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло-[4,5- <i>b</i>]пиридин-1-илметилен]- <i>N</i> -метилметанаминийгексафторфосфат- <i>N</i> -оксид
HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IMS	Промышленные метилированные спирты
LCMS	Жидкостная хроматография, масс-спектрометрия
MDAP	Масс-направленная автоматическая очистка
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
мин.	Минута(-ы)
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Pd/C	Палладий на угле
к. т.	Комнатная температура
TBME	<i>tert</i> -Бутилметилловый эфир
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тetraгидрофуран

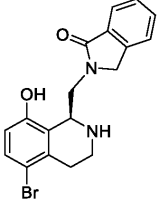
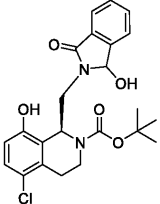
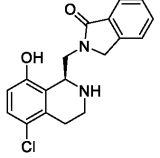
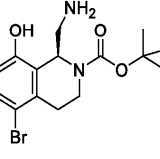
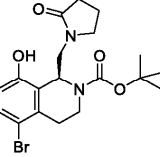
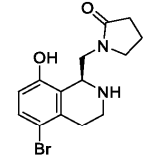
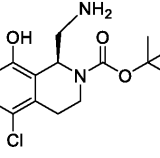
Промежуточные соединения.

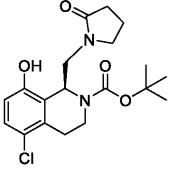
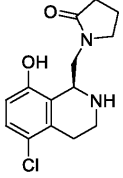
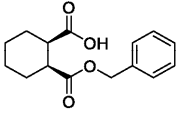
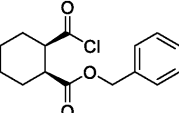
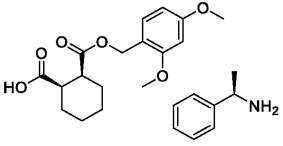
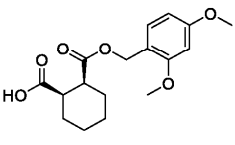
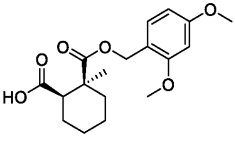
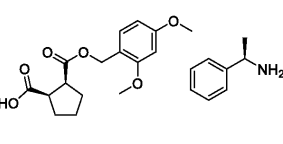
Следующие промежуточные соединения и способы их синтеза описаны в одновременно находящейся на рассмотрении заявке РСТ/GB2019/053012.

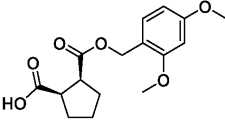
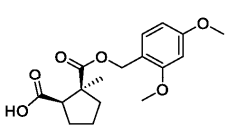
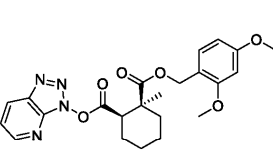
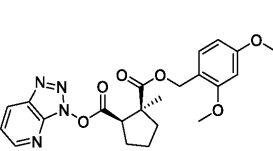
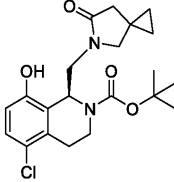
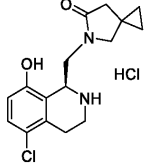
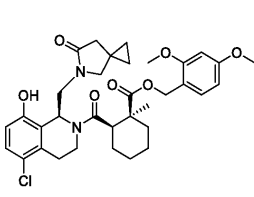
<u>Промежуточное соединение 1</u>		2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)ацетилхлорид
<u>Промежуточное соединение 2</u>		2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)- <i>N</i> -(3-метоксифенэтил)ацетамид
<u>Промежуточное соединение 3</u>		<i>N</i> -(2-Бром-5-метоксифенэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетамид

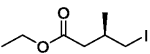
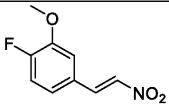
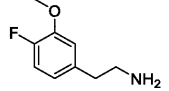
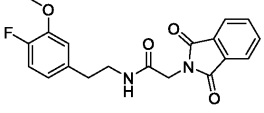
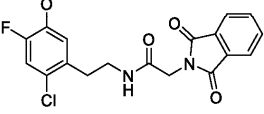
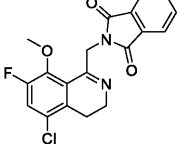
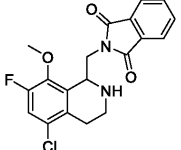
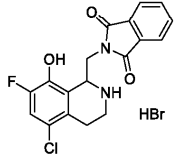
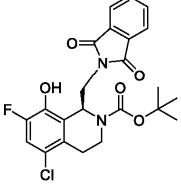
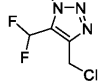
<u>Промежуточное соединение 4</u>		2-((5-Бром-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион
<u>Промежуточное соединение 5</u>		(S)-5-Бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбальдегид
<u>Промежуточное соединение 6</u>		(S)-2-((5-Бром-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион
<u>Промежуточное соединение 7</u>		(S)-2-((5-Бром-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион
<u>Промежуточное соединение 8</u>		<i>трет</i> -Бутил-(S)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат
<u>Промежуточное соединение 9</u>		(S)-2-((8-Метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион

<p><u>Промежуточное соединение 10</u></p>		<p>(S)-2-((8-Гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион</p>
<p><u>Промежуточное соединение 11</u></p>		<p><i>трет</i>-Бутил-(S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат</p>
<p><u>Промежуточное соединение 12</u></p>		<p><i>трет</i>-Бутил-(S)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат</p>
<p><u>Промежуточное соединение 13</u></p>		<p><i>трет</i>-Бутил-(1S)-8-гидрокси-1-((1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат</p>
<p><u>Промежуточное соединение 14</u></p>		<p>(S)-2-((8-Гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1-он</p>
<p><u>Промежуточное соединение 15</u></p>		<p><i>трет</i>-Бутил-(1S)-5-бром-8-гидрокси-1-((1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат</p>

<u>Промежуточное соединение 16</u>		<i>(S)</i> -2-((5-Бром-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1-он
<u>Промежуточное соединение 17</u>		<i>трет</i> -Бутил-(1 <i>S</i>)-5-хлор-8-гидрокси-1-((1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1 <i>H</i>)-карбоксилат
<u>Промежуточное соединение 18</u>		<i>(S)</i> -2-((5-Хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1-он
<u>Промежуточное соединение 19</u>		<i>трет</i> -Бутил-(<i>S</i>)-1-(аминометил)-5-бром-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1 <i>H</i>)-карбоксилат
<u>Промежуточное соединение 20</u>		<i>трет</i> -Бутил-(<i>S</i>)-5-бром-8-гидрокси-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1 <i>H</i>)-карбоксилат
<u>Промежуточное соединение 21</u>		<i>(S)</i> -1-((5-Бром-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-он
<u>Промежуточное соединение 22</u>		<i>трет</i> -Бутил-(<i>S</i>)-1-(аминометил)-5-хлор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1 <i>H</i>)-карбоксилат

<u>Промежуточное соединение 23</u>		<i>трет</i> -Бутил-(<i>S</i>)-5-хлор-8-гидрокси-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(<i>1H</i>)-карбоксилат
<u>Промежуточное соединение 24</u>		(<i>S</i>)-1-((5-Хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-он
<u>Промежуточное соединение 25</u>		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-((Бензилокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота
<u>Промежуточное соединение 26</u>		Бензил-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(хлоркарбонил)циклогексан-1-карбоксилат
<u>Промежуточное соединение 27</u>		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(2,4-Диметоксифенил)метоксикарбонил]циклогексан-карбоновая кислота; (1 <i>R</i>)-1-Фенилэтанамин
<u>Промежуточное соединение 28</u>		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(((2,4-Диметоксибензил)окси)карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота
<u>Промежуточное соединение 29</u>		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(((2,4-Диметоксибензил)окси)карбонил)-2-метилциклогексан-1-карбоновая кислота
<u>Промежуточное соединение 30</u>		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-[(2,4-Диметоксифенил)метоксикарбонил]циклопентан-карбоновая кислота; (1 <i>R</i>)-1-фенилэтанамин

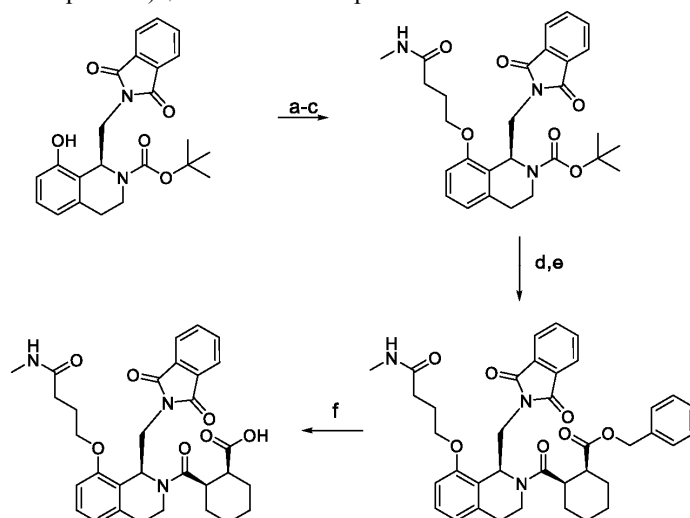
<u>Промежуточное соединение 31</u>		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(((2,4- Диметоксибензил)окси)карбонил) циклопентан-1-карбоновая кислота
<u>Промежуточное соединение 32</u>		(1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(((2,4- Диметоксибензил)окси)карбонил)-2- метилциклопентан-1-карбоновая кислота
<u>Промежуточное соединение 33</u>		2-(3 <i>H</i> -[1,2,3]Триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-3-ил)-1-(2,4- диметоксибензил)-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1- метилциклогексан-1,2- дикарбоксилат
<u>Промежуточное соединение 34</u>		2-(3 <i>H</i> -[1,2,3]Триазоло[4,5- <i>b</i>]пиридин-3-ил)-1-(2,4- диметоксибензил)(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-1- метилциклопентан-1,2- дикарбоксилат
<u>Промежуточное соединение 35</u>		<i>трет</i> -Бутил-(<i>S</i>)-5-хлор-8-гидрокси- 1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5- ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин- 2(1 <i>H</i>)-карбоксилат
<u>Промежуточное соединение 36</u>		Гидрохлорид (<i>S</i>)-5-((5-хлор-8- гидрокси-1,2,3,4- тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)- 5-азаспиро[2.4]гептан-6-она
<u>Промежуточное соединение 37</u>		2,4-Диметоксибензил-(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)- 5-хлор-8-гидрокси-1-((6-оксо-5- азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)- 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2- карбонил)-1-метилциклогексан-1- карбоксилат

<u>Промежуточное соединение 38</u>		Этил-(<i>R</i>)-4-йод-3-метилбуаноат
<u>Промежуточное соединение 39</u>		(<i>E</i>)-1-Фтор-2-метокси-4-(2-нитровинил)бензол
<u>Промежуточное соединение 40</u>		2-(4-Фтор-3-метоксифенил)этан-1-амин
<u>Промежуточное соединение 41</u>		2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)- <i>N</i> -(4-фтор-3-метоксифенэтил)ацетамид
<u>Промежуточное соединение 42</u>		<i>N</i> -(2-Хлор-4-фтор-5-метоксифенэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетамид
<u>Промежуточное соединение 43</u>		2-((5-Хлор-7-фтор-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион
<u>Промежуточное соединение 44</u>		2-((5-Хлор-7-фтор-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион
<u>Промежуточное соединение 45</u>		2-((5-Хлор-7-фтор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион гидробромид
<u>Промежуточное соединение 46</u>		<i>tert</i> -Бутил-(<i>S</i>)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-7-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1 <i>H</i>)-карбоксилат
<u>Промежуточное соединение 47</u>		4-(Хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол

Синтез соединений из примеров.

Методику синтеза необходимых карбоновых кислот см. в экспериментальных способах в РСТ/GB2019/053012 (WO 2020/084300) и приведенном ниже иллюстративном синтезе.

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(4-(метиламино)-4-оксобутокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия а. К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (1,0 г, 2,45 ммоль) в безводном THF (15 мл) добавляли бензил-4-гидроксibuтаноат (570 мг, 2,94 ммоль; CAS: 91970-62-6) и трифенилфосфин (963 мг, 3,67 ммоль; CAS: 603-35-0) и в него добавляли по каплям раствор DBAD (845 мг, 3,67 ммоль) в безводном THF (5 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч и концентрировали *in vacuo*. Колоночная флеш-хроматография (силикагель, 20% EtOAc в гептанах) обеспечивала получение трет-бутил-(S)-8-(4-(бензилокси)-4-оксобутокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (1,47 г, предположительно количественный выход). LCMS (способ 1 с 2-98% В за 0,80 мин, 98% В до 1,30 мин): 1,05 мин, 585,5 [M+H]⁺.

Стадия b. Суспензию указанного выше промежуточного соединения (1,47 г, 2,51 ммоль) и 10% Pd/C (535 мг, 0,251 ммоль) в безводном THF (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода (атмосферное давление) при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, промывали с помощью метанола и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Колоночная флеш-хроматография (силикагель, 30-50% EtOAc в гептанах) обеспечивала получение (S)-4-((2-(трет-бутоксикарбонил)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)бутановой кислоты (1,00 г, 80%). LCMS (способ 1): 1,62 мин, 495,2 [M+H]⁺.

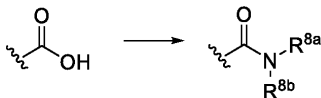
Стадия с. К перемешиваемому раствору указанного выше промежуточного соединения (200 мг, 0,40 ммоль) в безводном THF (2 мл) при к.т. добавляли одной порцией CDI (262 мг, 1,62 ммоль; CAS: 530-62-1). Через 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли метиламин (2 М в THF; 0,40 мл, 1,62 ммоль; CAS: 74-89-5). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при к.т., разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали с помощью солевого раствора, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Колоночная флеш-хроматография (силикагель, EtOAc) обеспечивала получение трет-бутил-(S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(4-(метиламино)-4-оксобутокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (120 мг, 58%). LCMS (способ 2 с колонкой XBridge IS C18, 2,5 мкм, 2,1×20 мм, 0-95% В, от 0,18 до 2,00 мин, 95% В до 2,60 мин): 1,99 мин, 508,2 [M+H]⁺.

Стадия d. К перемешиваемому раствору указанного выше промежуточного соединения (120 мг, 0,24 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли хлорид водорода (3 М в диоксане, 2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Суспензию концентрировали *in vacuo* и растирали из ТВМЕ с получением (S)-4-((1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-N-метилбутанамид гидрохлорида (105 мг, предположительно количественный выход), используемого без дополнительной очистки. LCMS (способ 2 с колонкой XBridge IS C18, 2,5 мкм, 2,1×20 мм, 0-95% В, от 0,18 до 2,00 мин, 95% В до 2,60 мин): 1,68 мин, 408,2 [M+H]⁺.

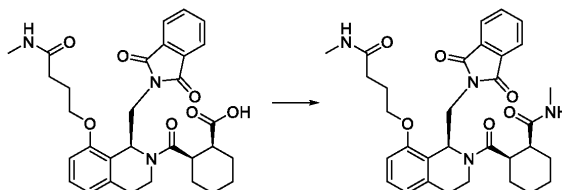
Стадия e. К перемешиваемому раствору указанного выше промежуточного соединения (120 мг, 0,27 ммоль) и триэтиламина (0,11 мл, 0,81 ммоль) в безводном DCM (1,5 мл) при 0°C добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 26 (83 мг, 0,297 ммоль) в DCM (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч при 0°C, затем при к.т. 1 ч. В нее добавляли воду, смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии (силикагель, 20% EtOAc в гептанах, затем 100% EtOAc) обеспечивала получение бензил-(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(4-(метиламино)-4-оксобутокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (80 мг, 45%). LCMS (способ 1 с 2-98% В за 0,80 мин, 98% В до 1,30 мин): 0,93 мин, 652,6 [M+H]⁺.

Стадия f. Суспензию указанного выше промежуточного соединения (80 мг, 0,12 ммоль) и 10% Pd/C (26 мг, 0,12 ммоль) в безводном THF (2 мл) перемешивали в атмосфере водорода (атмосферное давление) при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, промывали с помощью метанола и фильтрат концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединения (6,1 мг, 9%). LCMS (способ 1): 1,56 мин, 562,4 [M+H]⁺.

Способы амидного сочетания.

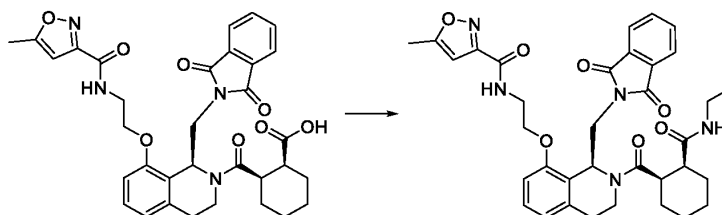


Способ амидного сочетания А. Пример 2. (1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(4-(метиламино)-4-оксобутоксид)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид



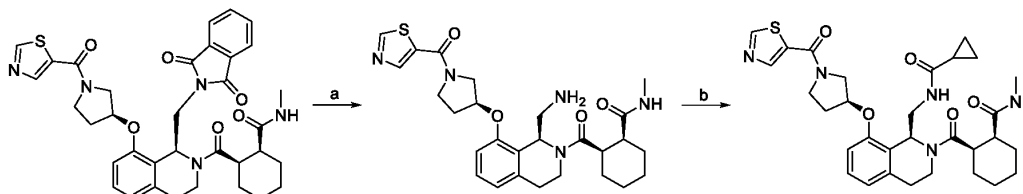
К перемешиваемому раствору (1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(4-(метиламино)-4-оксобутоксид)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (50 мг, 0,09 ммоль; синтез выше) в THF (5 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (58 мг, 0,36 ммоль; CAS: 530-62-1) и реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и в нее добавляли метиламин (2 М в THF; 0,9 мл, 1,8 ммоль; CAS: 74-89-5). Через 45 мин смесь разбавляли с помощью 0,5 М водного раствора HCl (8 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл) и объединенные органические вещества сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (15-80% MeCN в водном буферном растворе гидрокарбоната аммония с pH 10, картридж C18 12 г) с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 31%). LCMS (способ 1): 2,01 мин, 575,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,89-7,77 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,01 (dd, 1H), 4,18-4,03 (m, 2H), 3,98 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,55-2,37 (m, 2H), 2,35 (d, 3H), 2,15 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,35-1,19 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,17 (m, 1H).

Способ амидного сочетания В. Пример 6. N-(2-(((S)-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-метил)-2-((1R,2S)-2-(этилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид



К перемешиваемому раствору (1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(2-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)этоксид)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (50 мг, 0,08 ммоль) в THF (1 мл) добавляли раствор этиламина (2 М в THF; 0,08 мл, 0,16 ммоль), триэтиламин (0,01 мл, 0,72 ммоль) и HATU (37 мг, 0,096 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. В нее добавляли 10% водный раствор лимонной кислоты (1 мл), смесь экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические вещества высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. Очистка посредством колоночной хроматографии с обращенной фазой (30-80% MeCN в водном буферном растворе гидрокарбоната аммония с pH 10, картридж C18 12 г со сферическими гранулами) обеспечила получение указанного в заголовке соединения (23 мг, 44%). LCMS (способ 1): 2,36 мин, 642,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 8,76 (t, 1H), 7,91-7,76 (m, 4H), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,03 (dd, 1H), 4,25-4,04 (m, 3H), 4,02-3,70 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,03-2,67 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,10-1,82 (m, 2H), 1,58-1,38 (m, 2H), 1,37-1,15 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 0,82-0,63 (m, 4H), 0,23 (m, 1H).

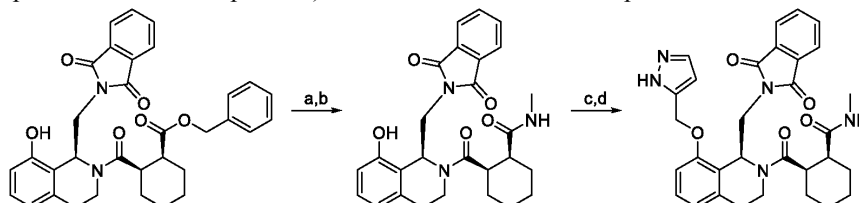
Пример 38. (1S,2R)-2-((S)-1-(Циклопропанкарбоксамидометил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид



Стадия а. К перемешиваемому раствору из примера 17 (58 мг, 0,088 ммоль) в IMS (1 мл) в атмосфере аргона добавляли гидразин-гидрат (6 мкл, 0,18 ммоль; CAS: 10217-52-4) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Охлажденную реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, объединенные органические вещества концентрировали *in vacuo* с получением (1S,2R)-2-((S)-1-(аминометил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид (46 мг, предположительно количественный выход). Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки.

Стадия b. К перемешиваемому раствору указанного выше промежуточного соединения (46 мг, 0,088 ммоль) и триэтиламина (25 мкл, 0,18 ммоль) в DCM (1 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли по каплям раствор циклопропанкарбонилхлорида (9 мкл, 0,098 ммоль; CAS: 4023-34-1) в DCM (0,5 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические вещества пропускали через фазоразделитель и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью MDAP (способ 1) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (6 мг, 11%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,30-9,14 (m, 1H), 8,59-8,03 (m, 2H), 7,48 (m, 0,4H), 7,29-7,11 (m, 1,6H), 7,10-6,85 (m, 1H), 6,84-6,71 (m, 1H), 5,80-5,65 (m, 0,6H), 5,39-5,21 (m, 0,5H), 5,20-5,08 (m, 0,5H), 5,06-4,93 (m, 0,4H), 4,54-2,97 (m, 9H), 2,97-2,04 (m, 9H), 2,00-0,77 (m, 8H), 0,76-0,47 (m, 4H).

Пример 39. (1S,2R)-2-((S)-8-((1H-Пиразол-5-ил)метокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид



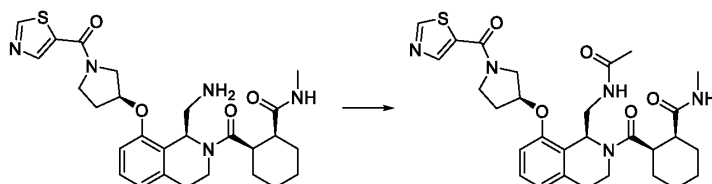
Стадия а. К раствору бензил-(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (527 мг, 0,95 ммоль; PCT/GB2019/053012, пример 2, стадия а) в THF (15 мл) добавляли Pd/C (10%; 200 мг). Смесь перемешивали при к.т. в атмосфере водорода в течение 18 ч при атмосферном давлении. Затем смесь фильтровали через слой Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением (1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (392 мг, 89%).

Стадия b. (1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид (541 мг, предположительно количественный выход) получали из указанного выше промежуточного соединения (392 мг, 0,85 ммоль) с применением процедуры, подобной процедуре, описанной для примера 92, стадия g. LCMS (способ 12): 1,27 мин, 476,2 [M+H]⁺.

Стадия с. трет-Бутил-5-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)метил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (110 мг, 54%) получали из указанного выше промежуточного соединения (156 мг, 0,32 ммоль) и трет-бутил-5-(бромметил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (107 мг, 0,41 ммоль; CAS: 186551-69-9) с применением процедуры, подобной процедуре, описанной для примера 67, стадия а. LCMS (способ 12): 1,61 мин, 678,3 [M+H]⁺.

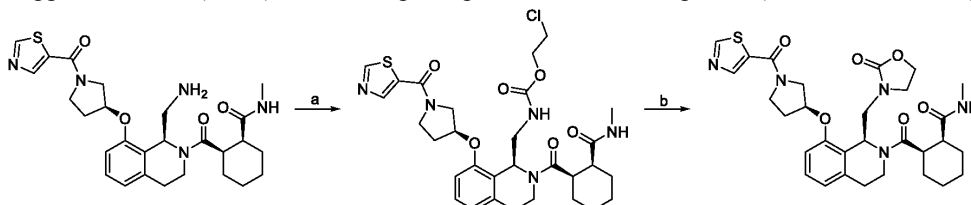
Стадия d. К перемешиваемому раствору указанного выше промежуточного соединения (110 мг, 0,17 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с толуолом. Очистка с помощью MDAP (способ 1) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (39 мг, 41%). LCMS (способ 3): 4,00 мин, 556,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,78 (bs, 1H), 7,89-7,66 (m, 5H), 7,19 (t, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,65 (bm, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,18 (m, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,18 (m, 1H).

Пример 44. (1S,2R)-((S)-1-(Ацетамидометил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид



К перемешиваемому раствору (1S,2R)-2-((S)-1-(аминометил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид (50 мг, 0,095 ммоль; пример 38, стадия а) и триэтиламина (15 мкл, 0,10 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли ацетилхлорид (8 мкл, 0,10 ммоль), и реакционной смеси обеспечивали нагревание до к.т., и перемешивали в течение 3 ч. В нее добавляли воду, смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические вещества концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью МДАР (способ 2) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (12 мг, 22%). LCMS (способ 3): 3,05 мин, 590,2 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,26 (s, 0,3H), 9,25 (s, 0,3H), 9,23 (s, 0,2H), 9,18 (s, 0,2H), 8,45-8,37 (m, 0,8H), 8,27 (s, 0,2H), 8,05-7,97 (m, 0,5H), 7,95 (m, 0,3H), 7,87 (m, 0,2H), 7,41 (m, 0,5H), 7,27-7,10 (m, 1,5H), 7,00-6,84 (m, 1H), 6,81-6,69 (m, 1H), 5,77-5,61 (m, 0,5H), 5,30 (m, 0,2H), 5,25 (m, 0,3H), 5,19-5,09 (m, 0,5H), 5,08-4,94 (m, 0,5H), 4,43-2,96 (m, 9H), 2,95-1,96 (m, 9H), 1,95-0,73 (m, 10H).

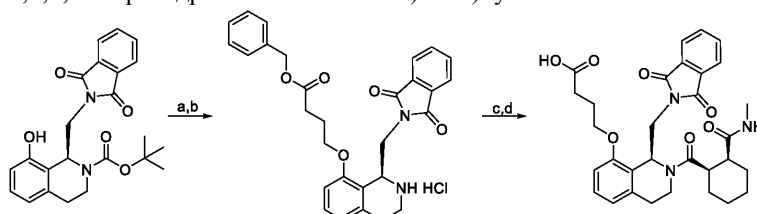
Пример 45. (1S,2R)-N-Метил-2-((S)-1-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид



Стадия а. 2-Хлорэтил-(((S)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)карбамат (68 мг, предположительно количественный выход) получали из (1S,2R)-2-((S)-1-(аминометил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид (50 мг, 0,095 ммоль; пример 38, стадия а) и 2-хлорэтилхлорформиата (11 мкл, 0,10 ммоль; CAS: 627-11-2) с применением процедуры, подобной процедуре, описанной для примера 44.

Стадия b. К смеси указанного выше промежуточного соединения (68 мг, 0,1 ммоль) и гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 5 мг, 0,1 ммоль) в атмосфере аргона при 0°C добавляли безводный DMF (1 мл), и реакционной смеси обеспечивали нагревание до к.т., и перемешивали в течение 48 ч. К смеси добавляли насыщенный раствор хлорида аммония, смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические вещества пропускали через фазоразделитель и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью МДАР (способ 2) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (14 мг, 24%). LCMS (способ 3): 3,15 мин, 618,2 [M+Na]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,26 (s, 0,5H), 9,24 (s, 0,5H), 8,47 (s, 0,5H), 8,40 (s, 0,5H), 7,31-7,14 (m, 2H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,84-6,72 (m, 1H), 5,88-5,73 (m, 1H), 5,35-5,02 (m, 1H), 4,46-3,40 (m, 10H), 3,39-3,24 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,59-2,08 (m, 7H), 1,85-1,59 (m, 3H), 1,55-1,06 (m, 4H).

Пример 46. 4-(((S)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)бутановая кислота



Стадия а. К перемешиваемому раствору трифенилфосфина (6,09 г, 23,2 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C добавляли по каплям DIAD (4,5 мл, 23,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. В нее добавляли раствор бензил-4-гидроксибуаноата (1,35 г, 6,96 ммоль; CAS: 91970-62-6) в THF (10 мл) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин с последующим добавлением промежуточного соединения 11 (1,9 г, 4,64 ммоль) в THF (20 мл). Реакционной смеси обеспечивали нагревание до к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*.

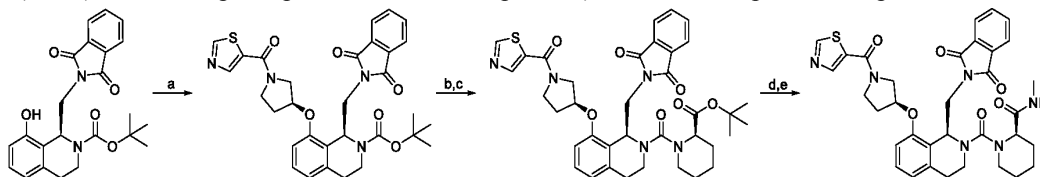
vasuo. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии (силикагель, 0-50% EtOAc в н-гексане) обеспечивала получение трет-бутил-(S)-8-(4-(бензилокси)-4-оксобутоксид)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (520 мг, 23%).

Стадия b. Бензил-(S)-4-((1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)бутаноата гидрохлорид (1,07 г, предположительно количественный выход) получали из указанного выше промежуточного соединения (1,14 г, 1,95 ммоль) с применением процедуры, подобной процедуре, описанной для примера 67, стадия b. LCMS (способ 12): 1,11 мин, 485 [M+H]⁺.

Стадия c. К перемешиваемому раствору (1R,2S)-2-(метилкарбамоил)-циклогексанкарбоновой кислоты (43 мг, 0,23 ммоль; CAS: 1821740-00-4) в DMF (0,5 мл) при к.т. в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (80 мкл, 0,58 ммоль) и HATU (88 мг, 0,23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. В нее добавляли по каплям раствор указанного выше промежуточного соединения (104 мг, 0,19 ммоль) в DMF (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 23 ч. Смесь разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали с помощью насыщенного раствора хлорида аммония, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии (картридж с силикагелем 12 г Puriflash, 0-5% MeOH в DCM) обеспечивала получение бензил-4-(((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1R,2S)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)бутаноата (120 мг, 80%). LCMS (способ 12): 1,63 мин, 652 [M+H]⁺.

Стадия d. Раствор указанного выше промежуточного соединения (118 мг, 0,18 ммоль) в MeOH (0,1 M; 1,8 мл) пропускали через H-Cube® с картриджем 10% Pd/C при 1 мл/мин, при 50°C с водородом при давлении 50 бар. Раствор пропускали второй раз и затем концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью MDAP (способ 1) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (23 мг, 23%). LCMS (способ 3): 4,05 мин, 584,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,11 (bs, 1H), 7,92-7,75 (m, 4H), 7,26-7,06 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 4,19-4,06 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,82-2,46 (m, 3H), 2,36 (d, 3H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,35-1,19 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,17 (m, 1H).

Пример 48. (R)-1-((S)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпиперидин-2-карбоксамид



Стадия a. К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (5,0 г, 12,2 ммоль) и (R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил(тиазол-5-ил)метанона (3,16 г, 15,9 ммоль, CAS: 1690066-04-6) в безводном THF (100 мл) в атмосфере аргона добавляли трибутилфосфин (3,98 мл, 15,9 ммоль) с последующим добавлением раствора DBAD (3,66 г, 15,9 ммоль; CAS: 870-50-8) в THF (50 мл) в течение 10 мин. После 2 ч перемешивания добавляли дополнительные порции трибутилфосфина (3,98 мл, 15,9 ммоль) и DBAD (3,66 г, 15,9 ммоль) в THF (50 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Последовательно добавляли дополнительный (R)-3-гидрокси-пирролидин-1-ил(тиазол-5-ил)метанон (3,16 г, 15,9 ммоль, CAS: 1690066-04-6), трибутилфосфин (3,98 мл, 15,9 ммоль) и DBAD (3,66 г, 15,9 ммоль) в THF (50 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли воду и смесь концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim 4125 (колонка с силикагелем 330 г Puriflash HP, 0-10% MeOH в EtOAc), затем колоночной флеш-хроматографии на Interchim 4100 (Biotage SNAP с силикагелем 300 г, 0-10% MeOH в EtOAc) обеспечивала получение трет-бутил-(S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (6,48 г, 90%). LCMS (способ 3): 1,47 мин, 611 [M+Na]⁺.

Стадия b. 2-(((S)-8-(((S)-1-(Тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид (498 мг, предположительно количественный выход) получали из указанного выше промежуточного соединения (600 мг, 1,02 ммоль) с применением процедуры, подобной процедуре, описанной для примера 67, стадия b.

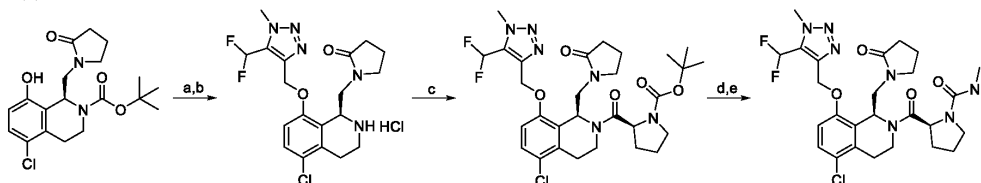
Стадия c. К перемешиваемому раствору указанного выше промежуточного соединения (150 мг, 0,29 ммоль) в DCM (1,5 мл) в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (120 мкл, 0,86 ммоль) и раствор трифосгена (34 мг, 0,11 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин и в нее добавляли раствор трет-бутил-(R)-пиперидин-2-карбоксилата гидрохлорида (66 мг, 0,30 ммоль; CAS: 140646-13-5) в DCM (1,5 мл) и триэтиламин (200 мкл, 1,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, затем нагревали до 40°C в течение 5 дней. Смесь разбавляли насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические вещества промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na₂SO₄ и концентрирова-

ли *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии (картридж с силикагелем 12 г Puriflash, 0-10% MeOH в DCM) обеспечивала получение трет-бутил-(R)-1-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиперидин-2-карбоксилата (128 мг, 64%). LCMS (способ 12): 1,61 мин, 700 [M+H]⁺.

Стадия d. К перемешиваемому раствору указанного выше промежуточного соединения (127 мг, 0,18 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч 40 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с толуолом с получением (R)-1-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиперидин-2-карбоновой кислоты (117 мг, предположительно количественный выход), используемой без дополнительной очистки.

Стадия e. Указанное в заголовке соединение (50 мг, 42%) получали из указанного выше промежуточного соединения (117 мг, 0,18 ммоль) с применением процедуры, подобной процедуре, описанной для примера 92, стадия g. LCMS (способ 3): 3,92 мин, 657,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,24 (s, 1H), 8,42 (s, 0,5H), 8,39 (s, 0,5H), 7,90-7,78 (m, 4H), 7,41 (m, 1H), 7,29-7,16 (m, 1H), 6,97 (d, 0,5H), 6,93 (d, 0,5H), 6,81 (d, 0,5H), 6,79 (d, 0,5H), 5,31-5,17 (m, 2H), 4,37-4,23 (m, 1H), 4,10 (m, 0,5H), 4,02-3,72 (m, 4,5H), 3,65-3,47 (m, 2H), 3,45-3,23 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,92-2,63 (m, 3H), 2,58-2,22 (m, 5H), 1,79-1,62 (m, 1H), 1,41-0,79 (m, 5H).

Пример 67. (S)-2-((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилпирролидин-1-карбоксамид



Стадия a. К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 23 (2,6 г, 6,83 ммоль) в DMF (59 мл) добавляли 4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метилтриазол (1,29 г, 7,09 ммоль, CAS: 2138555-23-2) и карбонат цезия (8,01 г, 24,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при к.т. в течение 19 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали с помощью EtOAc (20 мл), и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между EtOAc и водой, органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали (MgSO₄) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с силикагелем 80 г Puriflash HC, 0-10% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-(S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (0,63 г). Остаток карбоната цезия разделяли между DCM/H₂O и водный слой экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над Mg₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением другой порции продукта (2,35 г). Партии объединяли с получением трет-бутил-(S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (2,98 г, 83%). LCMS (способ 12): 1,42 мин, 548,3 [M+Na]⁺.

Стадия b. К указанному выше промежуточному соединению (1,11 г, 2,11 ммоль) добавляли хлористоводородную кислоту (4 M диоксан; 10,55 мл, 42,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 20 мин. MeOH добавляли в реакционную смесь и смесь концентрировали *in vacuo* с получением (S)-1-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она (0,99 г, предположительно количественный выход), используемого без дополнительной очистки. LCMS (способ 12): 0,77 мин, 426,0 [M+H]⁺.

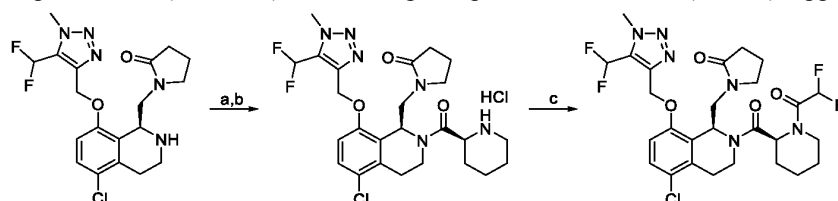
Стадия c. К перемешиваемому раствору N-(трет-бутоксикарбонил)-L-пролина (78 мг, 0,36 ммоль; CAS: 15761-39-4) в безводном DMF (1 мл) в атмосфере аргона добавляли DIPEA (0,17 мл, 0,98 ммоль) и HATU (137 мг, 0,36 ммоль; CAS: 148893-10-1). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин, затем в нее добавляли по каплям указанное выше промежуточное соединение (151 мг, 0,33 ммоль) в безводном DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 21 ч, разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали солевым раствором (30 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка с силикагелем 12 г Puriflash HC, 0-10% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-(S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-пирролидин-1-карбоксилата (159 мг, 78%). LCMS (способ 12): 1,30 мин, 623,3 [M+H]⁺.

Стадия d. К перемешиваемому раствору указанного выше промежуточного соединения (158 мг, 0,25 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (4 мл) добавляли хлорид водорода (4 M в диоксане; 4,0 мл, 16 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2,5 ч затем концентрировали *in vacuo* с получением 1-(((S)-2-(L-пролил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (154 мг, предположительно количественный выход). LCMS (способ 12): 0,84 мин, 523,3 [M+H]⁺.

Стадия е. К перемешиваемой смеси указанного выше промежуточного соединения (152 мг, 0,27 ммоль) в безводном DCM (5 мл) добавляли N-метил-1-имидазолкарбоксамид (46 мг, 0,37 ммоль; CAS: 72002-25-6), затем триэтиламин (0,1 мл, 0,73 ммоль) и полученный раствор перемешивали при к.т. в атмосфере аргона в течение 17 ч. Добавляли дополнительный N-метил-1-имидазолкарбоксамид (15 мг, 0,12 ммоль) и раствор перемешивали в течение дополнительных 7 ч. Раствор разбавляли насыщенным раствором NaHCO₃, экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические экстракты промывали с помощью солевого раствора, высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью MDAP (способ 3) с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, 73%). LCMS (способ 5): 3,03 мин, 580,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,99 (m, 1H), 5,67 (dd, 1H), 5,35-5,25 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,02 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,87-2,69 (m, 3H), 2,46 (d, 3H), 2,17 (m, 1H), 2,05-1,60 (m, 7H).

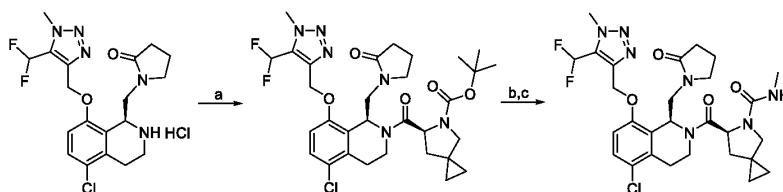
Пример 84. 1-(((S)-5-Хлор-2-((S)-1-(2,2-дифторацетил)пиперидин-2-карбонил)-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-он



Стадии а и b. Такие стадии проводили с (S)-(-)-1-(трет-бутоксикарбонил)-2-пиперидинкарбоновой кислотой (162 мг, 0,70 ммоль; CAS: 26250-84-0) со способами, аналогичными примеру 67, стадии с и d.

Стадия с. К перемешиваемому раствору 1-(((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2-((S)-пиперидин-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она (126 мг, 0,22 ммоль) в DCM (1,5 мл) в атмосфере азота добавляли N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (0,07 мл, 0,26 ммоль; CAS: 25952-53-8), 1-гидроксibenзотриазолгидрат (40 мг, 0,26 ммоль; CAS: 123333-53-9) и DIPEA (0,15 мл, 0,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 10 мин и в нее добавляли 2,2-дифторуксусную кислоту (0,02 мл, 0,26 ммоль; CAS: 381-73-7). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 дней, разбавляли с помощью DCM и непосредственно очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Puriflash 12 г, 0-50% EtOAc в изогексане) с последующей хроматографией на силикагеле (Puriflash 12 г, 0-10% MeOH в DCM) и MDAP (способ 3) с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 5%). LCMS (способ 3) 4,24 мин, 615,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,57 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,72 (t, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,33-5,25 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,70-3,20 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,93-1,53 (m, 7H), 1,50-1,13 (m, 2H).

Пример 88. (S)-6-((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метил-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксамид

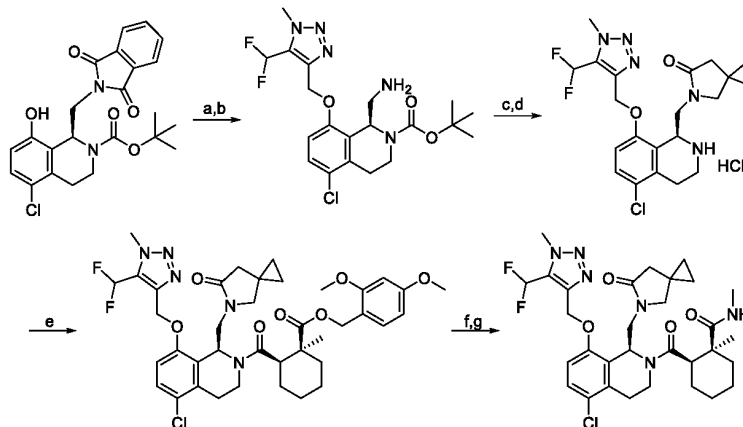


Стадии а, b. Такие стадии проводили с (S)-5-(nhtn-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбоновой кислотой (86 мг, 0,36 ммоль; CAS: 1129634-44-1) со способами, аналогичными примеру 67, стадии с и d.

Стадия с. К раствору 1-(((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2-((S)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (75 мг, 0,12 ммоль) в DCM (1,9 мл), охлажденному до 2°C, добавляли триэтиламин (0,04 мл, 0,26 ммоль) с последующим добавлением N-метилкарбамоилхлорида (13,14 мг, 0,140 ммоль; CAS: 6452-47-7). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 1 ч и смесь объединяли с другой партией (0,031 ммоль). В объединенную смесь добавляли воду, смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические вещества концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством автоматической колоночной хроматографии с обращенной фазой на Biotage Isolera One™ (детектор на диодной матрице, 200-400 нм, колонка C18, 12 г, 5-40% MeCN в буферном растворе 0,1 M

NH_4HCO_3 с pH 10) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 54%). LCMS (способ 6): 1,63 мин, 606,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,68 (m, 1H), 5,38-5,21 (m, 2H), 4,79 (dd, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,98 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,45-3,21 (m, 2H), 3,18 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,86-2,72 (m, 3H), 2,45 (d, 3H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,89-1,66 (m, 2H), 1,52 (dd, 1H), 0,60-0,34 (m, 4H).

Пример 98. (1R,2S)-2-((R)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид



Стадия а. К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 12 (16,5 г, 37,3 ммоль) и карбоната цезия (43,7 г, 134 ммоль) в DMF (300 мл) добавляли 4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метилтриазола гидрохлорид (8,12 г, 37,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и выделяли осадок. Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке с MeOH, растворяли в Et₂O и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (18,5 г, 84%) LCMS (способ 16): 1,13 мин, 488,2 [M-CO₂^tBu+H]⁺.

Стадия b. К раствору указанного выше промежуточного соединения (18,5 г, 31,4 ммоль) в EtOH (569 мл) добавляли гидразин-гидрат (7,65 мл, 157 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 18 ч, затем охлаждали до к.т. Суспензию фильтровали и твердое вещество ополаскивали с помощью EtOH. Объединенные фильтраты концентрировали *in vacuo*. Остаток промывали диэтиловым эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*, подвергали азеотропной перегонке с IMS и осадок растворяли в DCM. Осадок удаляли путем фильтрации и объединенные органические вещества высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением трет-бутил-(S)-1-(аминометил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (13,5 г, 94%). LCMS (способ 16): 0,90 мин, 458,2 [M+H]⁺.

Стадия с. Перемешиваемую смесь указанного выше промежуточного соединения (11,0 г, 22,0 ммоль), триэтиламина (4,60 мл, 33,0 ммоль) и метил-2-(1-(бромметил)-циклопропил)ацетата (5,92 г, 28,6 ммоль, CAS: 855473-50-6) в MeCN (210 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 72 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. Очистка с помощью колоночной флеш-хроматографии (силикагель, 0-2% MeOH в DCM) обеспечивала получение трет-бутил-(S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (11,5 г, 95%). LCMS (способ 16): 1,02 мин, 452,2 [M-CO₂^tBu+H]⁺.

Стадия d. (S)-5-((5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорид (4,08 г, предположительно количественный выход) получали из указанного выше промежуточного соединения (4,54 г, 8,22 ммоль) с применением процедуры, подобной процедуре, описанной для примера 67, стадия b, и использовали без дополнительной очистки. LCMS (способ 12): 0,99 мин, 452,2 [M+H]⁺.

Стадия e. Смесь указанного выше промежуточного соединения (12,4 г, 25,4 ммоль), промежуточного соединения 33 (17,3 г, 38,1 ммоль) и DIPEA (8,85 мл, 50,8 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали в атмосфере азота при к.т. в течение 6 дней.

Смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC 330 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM) с последующей еще одной очисткой на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC 330 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM) с получением 2,4-диметоксибензил-(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (14,7 г, 75%). LCMS (способ 3): 1,71 мин, 770,5 [M+H]⁺.

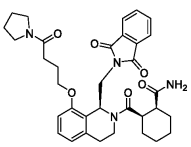
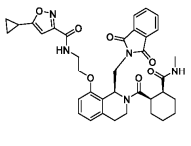
Стадия f. Раствор указанного выше промежуточного соединения (550 мг, 0,71 ммоль) в хлориде водорода в диоксане (4 М; 17,8 мл, 71,4 ммоль) перемешивали при к.т. в течение 10 мин и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали с метанолом, затем очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии с обращенной фазой на Biotage Isolera (Biotage C18 SNAP 60 г, 20-60% MeCN в воде, везде 0,1% муравьиной кислоты) с получением (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (250 мг, 56%). LCMS (способ 10): 2,52 мин, 620,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,84 (bs, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 3,06-2,90 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,61 (d, 1H), 2,37-2,15 (m, 2H), 2,10 (d, 1H), 1,75-1,16 (m, 7H), 1,10 (s, 3H), 0,67-0,32 (m, 4H).

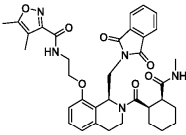
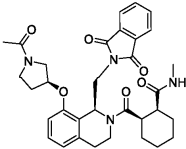
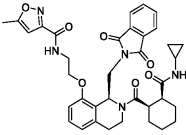
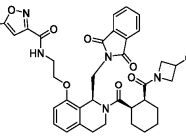
Стадия f, способ 2. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (14,7 г, 19,1 ммоль) в DCM (92 мл) добавляли триэтилсилан (3,05 мл, 19,1 ммоль) с последующим добавлением по каплям TFA (1,76 мл, 22,9 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1,5 ч. Осадок удаляли с помощью фильтрации и фильтрат концентрировали *in vacuo* до ~5 мл. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf⁺ (колонокка PuriFlash HC с 220 г силикагеля, 0-3% MeOH в DCM). Затем продукт растворяли в 10 мл теплого EtOH, и осадок промывали холодным EtOH. Материал затем суспендировали в MeCN (30 мл) и собирали фильтрацией с получением (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (9,45 г, 78%). LCMS (способ 3): 4,57 мин, 620,4 [M+H]⁺.

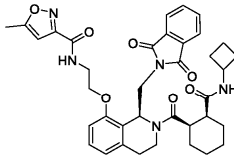
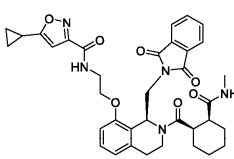
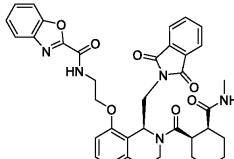
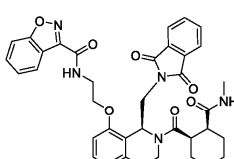
Стадия g. К перемешиваемому раствору указанного выше промежуточного соединения (100 мг, 0,160 ммоль) в DMF (0,5 мл) добавляли NATU (92 мг, 0,240 ммоль; CAS: 148893-10-1), метиламин (2 М в THF; 0,81 мл, 1,61 ммоль; CAS: 74-89-5) и DIPEA (0,17 мл, 0,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические вещества промывали с помощью 10% лимонной кислоты, солевого раствора, высушивали над MgSO₄ и концентрировали *in vacuo*. Очистка с применением Isolera (Biotage C18 SNAP 30 г, 5-60% MeCN в воде, 0,1% муравьиной кислоты везде) обеспечивала получение указанного в заголовке соединения (18 мг, 17%). LCMS (способ 9): 2,33 мин, 633,5 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80 (bm, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,32-5,18 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,07 (dd, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,02-2,89 (m, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,71 (d, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 1,82-1,31 (m, 6H), 1,22-1,07 (m, 4H), 0,69-0,47 (m, 4H).

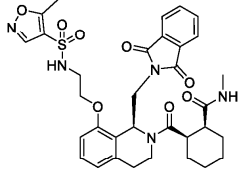
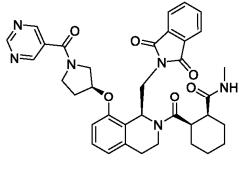
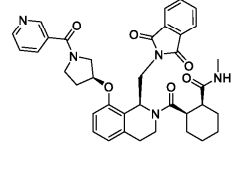
Соединения, представленные в табл. 1, синтезировали посредством способов, аналогичных способам из примеров выше.

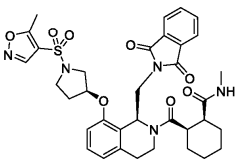
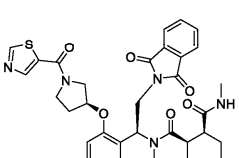
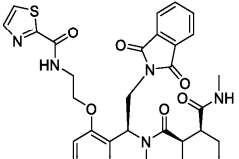
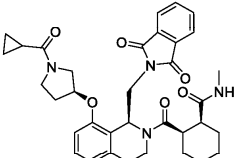
Таблица 1

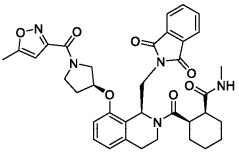
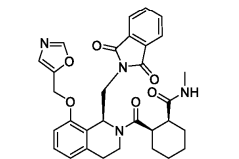
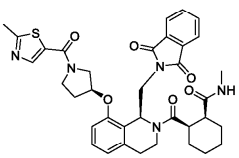
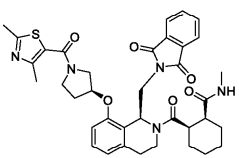
Прим.	Структура	Название	Аналог из примера	¹ H ЯМР δ ppm	LCMS
1		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(4-оксо-4-(пирролидин-1-ил)бутокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид	2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,87-7,76 (m, 4H), 7,18 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,80-6,72 (m, 2H), 6,51 (bs, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,20-4,06 (m, 2H), 4,00 (m, 1H), 3,89-3,71 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,52-3,20 (m, 4H), 2,99 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,14 (m, 2H), 2,05-1,88 (m, 2H), 1,87-1,69 (m, 4H), 1,49 (m, 1H), 1,44-1,08 (m, 4H), 0,91 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,15 (m, 1H)	Способ 1: 1,90 мин., 601,1 [M+H] ⁺
3		5-Циклопропил-N-(2-(((<i>S</i>)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-	2	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,71 (t, 1H), 7,90-7,77 (m, 4H), 7,25-7,11 (m, 2H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,24-4,05 (m, 3H), 4,00-3,73 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,39-3,22 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,15-1,83 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,60-1,39 (m, 2H), 1,37-0,66 (m, 8H), 0,22 (m, 1H).	Способ 1: 2,42 мин., 654,5 [M+H] ⁺

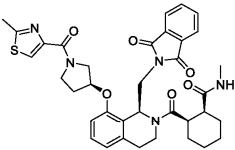
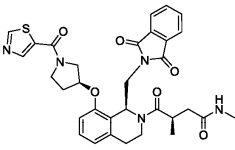
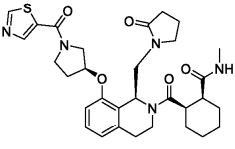
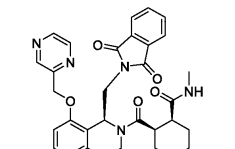
		тетрагидроизохиноли н-8- ил)окси)этил)изоксазо л-3-карбоксамид			
4		<i>N</i> -(2-(((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоиндоллин-2-ил)метил)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-8-ил)окси)этил)-4,5-диметилизоксазол-3-карбоксамид	2	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,69 (t, 1H), 7,91-7,75 (m, 4H), 7,25-7,09 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,02 (dd, 1H), 4,22-4,06 (m, 3H), 4,04-3,68 (m, 4H), 3,61 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,13-1,79 (m, 5H), 1,59-1,39 (m, 2H), 1,37-0,62 (m, 4H), 0,21 (m, 1H).	Способ 1: 2,44 мин., 642,5 [M+H] ⁺
5		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-(((<i>S</i>)-1-Ацетилпирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоиндоллин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	2	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 7,91-7,75 (m, 4H), 7,25-7,10 (m, 2H), 6,89 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,16 (m, 0,6H), 5,10 (m, 0,4H), 4,15-3,52 (m, 8H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,60-1,81 (m, 10H), 1,52 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,36-1,17 (m, 2H), 1,01-0,76 (m, 1H), 0,75-0,62 (m, 1H), 0,31-0,04 (m, 1H).	Способ 1: 1,89 и 1,97 мин., 587,5 [M+H] ⁺ (ротамеры)
7		<i>N</i> -(2-(((<i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(Циклопропилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1-((1,3-диоксоиндоллин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,77 (m, 1H), 7,91-7,75 (m, 4H), 7,26-7,11 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 4,25-4,05 (m, 3H), 4,03-3,72 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,42-2,25 (m, 4H), 2,10-1,79 (m, 2H), 1,53-1,37 (m, 2H), 1,36-1,16 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 0,74 (m, 1H), 0,44-0,02 (m, 5H).	Способ 1: 2,37 мин., 654,5 [M+H] ⁺
8		<i>N</i> -(2-(((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоиндоллин-2-ил)метил)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(3-гидроксиазетидин-1-карбонил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,78 (t, 1H), 7,98-7,77 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,07 (m, 1H), 5,60 (m, 1H), 4,37-3,48 (m, 12H), 3,08-2,66 (m, 3H), 2,44-2,22 (m, 4H), 1,95 (m, 1H), 1,69-0,90 (m, 5H), 0,73 (m, 1H), 0,51 (m, 1H).	Способ 1: 2,12 мин., 670,6 [M+H] ⁺

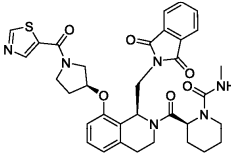
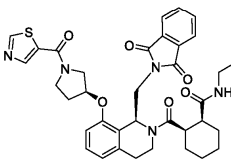
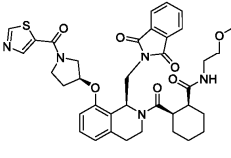
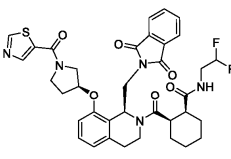
		метилизоксазол-3-карбоксамид			
9		<i>N</i> -(2-(((<i>S</i>)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(циклобутилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,77 (t, 1H), 7,91-7,77 (m, 4H), 7,36 (d, 1H), 7,19 (t, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,02 (m, 1H), 4,24-4,04 (m, 3H), 4,01-3,71 (m, 5H), 3,62 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,13-1,17 (m, 12H), 0,93 (m, 1H), 0,73 (m, 1H), 0,23 (m, 1H).	Способ 1: 2,53 мин., 668,6 [M+H] ⁺
10		5-циклопропил- <i>N</i> -(2-(((<i>S</i>)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)изоксазол-3-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,87 (t, 1H), 7,89-7,78 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,03 (dd, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,94-3,75 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,36-1,21 (m, 2H), 1,02-0,86 (m, 3H), 0,79-0,65 (m, 3H), 0,24 (m, 1H).	Способ 1: 2,29 мин., 654,6 [M+H] ⁺
		ил)окси)этил)изоксазол-3-карбоксамид			
11		<i>N</i> -(2-(((<i>S</i>)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,30 (t, 1H), 7,92-7,74 (m, 4H), 7,71 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,08 (dd, 1H), 4,28-4,21 (m, 2H), 4,17 (dd, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,94-3,75 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,57-1,20 (m, 4H), 0,93 (m, 1H), 0,74 (m, 1H), 0,21 (m, 1H).	Способ 1: 2,42 мин., 664,6 [M+H] ⁺
12		<i>N</i> -(2-(((<i>S</i>)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)изоксазол-3-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 9,12 (t, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,84-7,77 (m, 4H), 7,75 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,04 (dd, 1H), 4,32-4,19 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,06 (m, 1H), 3,95-3,75 (m, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,04 (m, 1H),	Способ 1: 2,62 мин., 664,6 [M+H] ⁺

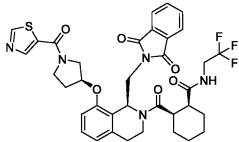
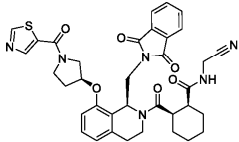
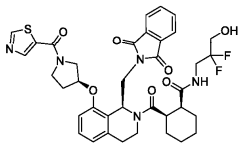
		н-8-ил)окси)этил)бензо[d]изоксазол-3-карбоксамид		1,90 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,74 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).	
13		(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(2-((5-метилизоксазол)-4-сульфонамидо)этокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,85 (bs, 1H), 7,89-7,76 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 7,15 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,13 (t, 1H), 5,96 (dd, 1H), 4,26-4,14 (m, 2H), 3,99 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,45-3,21 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,34 (d, 3H), 2,07-1,86 (m, 2H), 1,81 (s, 3H), 1,55-1,39 (m, 2H), 1,35-1,21 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,73 (m, 1H), 0,23 (m, 1H).	Способ 1: 1,63 мин., 664,5 [M+H] ⁺
14		(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(пиримидин-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,32 (s, 0,6H), 9,27 (s, 0,4H), 9,09 (s, 1,2H), 9,04 (s, 0,8H), 7,89-7,75 (m, 4H), 7,24 (t, 0,4H), 7,19 (t, 0,6H), 7,14 (m, 0,6H), 7,08 (m, 0,4H), 6,99 (d, 0,4H), 6,88 (d, 0,6H), 6,84 (d, 0,4H), 6,79 (d, 0,6H), 6,01 (dd, 0,4H), 5,87 (dd, 0,6H), 5,25 (m, 0,4H), 5,13 (m, 0,6H), 4,22 (dd, 0,6H), 4,14-3,46 (m, 7,4H), 3,24 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 1H), 2,56-2,20 (m, 5H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 0,70 (m, 1H), 0,25 (m, 0,4H), 0,13 (m, 0,6H).	Способ 1: 1,95 мин., 651,6 [M+H] ⁺
		метилциклогексан-1-карбоксамид		0,6H), 4,22 (dd, 0,6H), 4,14-3,46 (m, 7,4H), 3,24 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 1H), 2,56-2,20 (m, 5H), 2,15-1,97 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 0,70 (m, 1H), 0,25 (m, 0,4H), 0,13 (m, 0,6H).	
15		(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(никотиноилпирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N-метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 8,82 (m, 0,5H), 8,76 (m, 0,5H), 8,67 (dd, 0,5H), 8,64 (dd, 0,5H), 8,06 (m, 0,5H), 8,00 (m, 0,5H), 7,88-7,76 (m, 4H), 7,52 (dd, 0,5H), 7,45 (dd, 0,5H), 7,27-7,09 (m, 2H), 6,97 (d, 0,5H), 6,86 (d, 0,5H), 6,83 (d, 0,5H), 6,79 (d, 0,5H), 6,01 (dd, 0,5H), 5,89 (dd, 0,5H), 5,23 (m, 0,5H), 5,12 (m, 0,5H), 4,14-3,53 (m, 8H), 3,26 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,84-2,69 (m, 1H), 2,59-2,21 (m, 5H), 2,18-1,77 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,35-1,17 (m, 2H), 1,01-0,78 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,19 (m, 1H).	Способ 1: 2,00 мин., 650,6 [M+H] ⁺

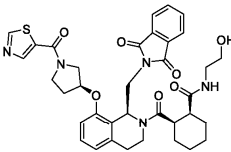
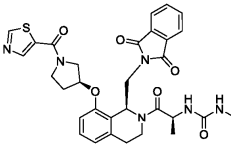
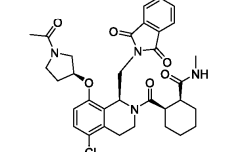
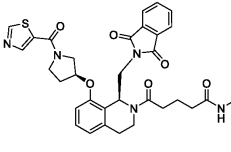
16		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-((5-метилизоксазол-4-ил)сульфонил)пирролдин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,90-7,75 (m, 5H), 7,24-7,13 (m, 2H), 6,86 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,68-3,29 (m, 4H), 3,25 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,26-2,15 (m, 2H), 2,09-1,84 (m, 5H), 1,55-1,38 (m, 2H), 1,35-1,19 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,23 (m, 1H).	Способ 1: 1,75 мин., 690,6 [M+H] ⁺
17		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,26 (s, 0,6H), 9,22 (s, 0,4H), 8,44 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,86-7,74 (m, 4H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,16-7,05 (m, 1H), 6,99-6,90 (m, 1H), 6,85-6,77 (m, 1H), 5,97 (m, 0,4H), 5,91 (m, 0,6H), 5,21 (m, 1H), 4,33 (dd, 0,6H), 4,25-3,69 (m, 6,4H), 3,62 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60-2,22 (m, 5H), 2,14-1,96 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,58-1,36 (m, 2H), 1,34-1,05 (m, 2H), 1,02-0,63 (m, 2H), 0,19 (m, 1H).	Способ 1: 2,02 мин., 656,4 [M+H] ⁺
18		<i>N</i> -(2-(((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-(((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-(метилкарбамоил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)тиазол-2-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,97 (t, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,91-7,77 (m, 4H), 7,69 (d, 1H), 7,24-7,12 (m, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,04 (dd, 1H), 4,22-4,07 (m, 3H), 4,00 (m, 1H), 3,94-3,74 (m, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,04 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,46 (m, 1H), 1,36-1,19 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 0,76 (m, 1H), 0,22 (m, 1H).	Способ 1: 2,25 мин., 630,4 [M+H] ⁺
19		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-(((<i>S</i>)-8-(((<i>S</i>)-1-(Циклопропанкарбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	ND	Способ 1: 2,14 мин., 613,5 [M+H] ⁺

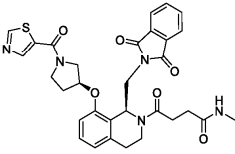
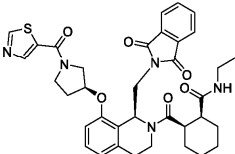
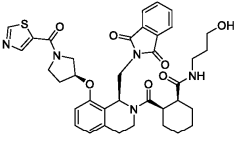
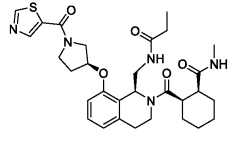
20		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(5-метилизоксазол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы рогамеры) δ 7,87-7,75 (m, 4H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,94 (m, 0,4H), 6,89 (m, 0,6H), 6,85-6,77 (m, 1H), 6,55 (m, 0,4H), 6,51 (m, 0,6H), 5,93 (m, 0,4H), 5,88 (m, 0,6H), 5,18 (m, 1H), 4,20-3,70 (m, 7H), 3,61 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,16 (m, 3H), 2,94 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60-2,23 (m, 5H), 2,17-1,81 (m, 2H), 1,60-1,36 (m, 2H), 1,33-1,17 (m, 2H), 1,02-0,77 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,17 (m, 1H).	Способ 1: 2,24 и 2,35 мин., 654,6 [M+H] ⁺ (рогамеры)
21		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоиндолин-2-ил)метил)-8-(оксазол-5-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,43 (s, 1H), 7,85-7,75 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 5,98 (dd, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,08 (dd, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,73 (dd, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,16 (m, 1H).	Способ 1: 2,07 мин., 557,4 [M+H] ⁺
22		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(2-метилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы рогамеры) δ 8,14 (s, 0,6H), 8,12 (s, 0,4H), 7,90-7,74 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,99-6,87 (m, 1H), 6,86-6,77 (m, 1H), 5,99-5,86 (m, 1H), 5,27-5,09 (m, 1H), 4,29 (dd, 0,6H), 4,24-3,70 (m, 6,4H), 3,61 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,82-2,60 (m, 4H), 2,56-2,20 (m, 5H), 2,13-1,96 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,50 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 0,70 (m, 1H), 0,18 (m, 1H).	Способ 1: 2,07 мин., 670,4 [M+H] ⁺
23		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-(((<i>S</i>)-1-(2,4-Диметилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,96-7,71 (m, 4H), 7,28-7,08 (m, 2H), 6,97-6,74 (m, 2H), 5,93 (m, 1H), 5,17 (m, 1H), 4,16-3,52 (m, 8H), 3,25 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,61 (m, 3H), 2,45-2,16 (m, 8H), 2,15-1,81 (m, 2H), 1,59-1,38 (m, 2H), 1,35-1,17 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,19 (m, 1H).	Способ 1: 2,16 мин., 684,2 [M+H] ⁺

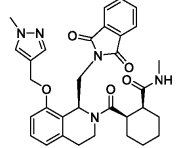
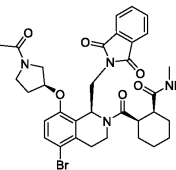
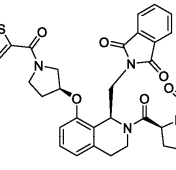
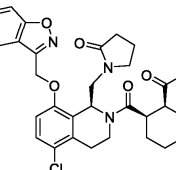
24		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(2-метилтиазол-4-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-н-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 8,07 (s, 0,4H), 8,04 (s, 0,6H), 7,97-7,74 (m, 4H), 7,27-7,17 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 6,93 (d, 0,4H), 6,89 (d, 0,6H), 6,82 (d, 0,4H), 6,79 (d, 0,6H), 5,94 (dd, 0,4H), 5,88 (dd, 0,6H), 5,19 (m, 0,6H), 5,14 (m, 0,4H), 4,32-3,69 (m, 7H), 3,61 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,02-2,86 (m, 1H), 2,83-2,58 (m, 4H), 2,55-2,09 (m, 5H), 2,02 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 1H), 1,46-1,36 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,16 (m, 1H).	Способ 1: 2,20 мин., 670,4 [M+H] ⁺
25		<i>(R)</i> -4-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(<i>1H</i>)-ил)- <i>N</i> ,3-диметил-4-оксобутанамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,28-9,18 (m, 1H), 8,42 (s, 0,5H), 8,38 (s, 0,5H), 7,87-7,72 (m, 4H), 7,51 (m, 1H), 7,28-7,17 (m, 1H), 7,00-6,88 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 1H), 5,93 (m, 0,5H), 5,88 (m, 0,5H), 5,22 (m, 1H), 4,35-3,74 (m, 7H), 3,65 (m, 1H), 3,10-2,75 (m, 3H), 2,55-2,22 (m, 5H), 2,14 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 0,56 (d, 3H).	Способ 1: 1,78 мин., 616,3 [M+H] ⁺
26		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -Метил-2-((<i>S</i>)-1-(2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-н-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,26 (s, 1H), 8,46 (s, 0,5H), 8,42 (s, 0,5H), 7,31-7,11 (m, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,82-6,71 (m, 1H), 5,80 (m, 0,5H), 5,74 (m, 0,5H), 5,17 (m, 0,5H), 5,12 (m, 0,5H), 4,34-3,22 (m, 9H), 3,11-2,80 (m, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,46-1,51 (m, 14H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,31-1,08 (m, 2H).	Способ 1: 1,42 мин., 594,3 [M+H] ⁺
27		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(пирозин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-н-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,27 (m, 1H), 8,71-8,67 (m, 2H), 7,86-7,78 (m, 4H), 7,25 (t, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,36 (d, 3H), 2,05 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,44-1,15 (m, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,17 (m, 1H).	Способ 3: 4,16 мин., 568,2 [M+H] ⁺

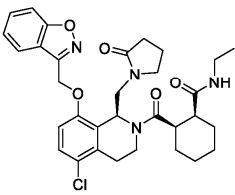
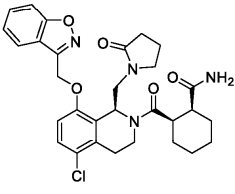
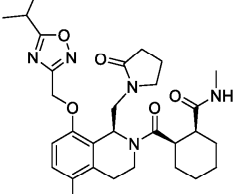
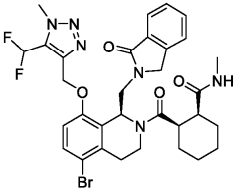
28		(S)-2-((S)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-н-2-карбонил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид	67	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,25 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,43 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,86-7,79 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,88 (m, 1H), 5,25-5,18 (m, 1H), 4,99-4,92 (m, 1H), 4,32 (dd, 0,6H), 4,25-3,92 (m, 3,4H), 3,92-3,77 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,42-3,23 (m, 1H), 3,04-2,91 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,47-2,24 (m, 4H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 1,07 (m, 1H), 0,91 (m, 1H), 0,31 (m, 1H).	Способ 3: 3,91 мин., 657,2 [M+H] ⁺
29		(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-н-2-карбонил)-N-пропилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,25 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,41 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,86-7,75 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,97 (dd, 0,4H), 5,91 (dd, 0,6H), 5,26-5,15 (m, 1H), 4,31 (dd, 0,6H), 4,25-3,69 (m, 6,4H), 3,62 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,82-2,63 (m, 3H), 2,56-2,24 (m, 2H), 2,09-1,87 (m, 2H), 1,48-1,37 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H), 1,12-0,85 (m, 3H), 0,72 (m, 1H), 0,46 (t, 1,2H), 0,37 (t, 1,8H), 0,24 (m, 1H).	Способ 3: 4,38 мин., 684,2 [M+H] ⁺
30		(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-н-2-карбонил)-N-(2-метоксиэтил)циклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,25 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,42 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,84-7,75 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,98 (dd, 0,4H), 5,92 (dd, 0,6H), 5,25-5,16 (m, 1H), 4,32 (dd, 0,6H), 4,24-3,70 (m, 6,4H), 3,62 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 3,01-2,87 (m, 8H), 2,76 (m, 1H), 2,59-2,24 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,72 (m, 1H), 0,24 (m, 1H).	Способ 3: 4,13 мин., 700,2 [M+H] ⁺
31		(1S,2R)-N-(2,2-Дифторэтил)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-н-2-карбонил)-N-(2,2-дифторэтил)циклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,25 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,42 (s, 0,6H), 8,38 (s, 0,4H), 7,85-7,74 (m, 4H), 7,57 (m, 1H), 7,27-7,17 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,86-6,76 (m, 1H), 5,97 (m, 0,4H), 5,91 (m, 0,6H), 5,80-5,42 (m, 1H), 5,27-5,16 (m, 1H), 4,32 (dd, 0,6H), 4,27-3,71 (m, 6,4H), 1,35-1,20 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,72 (m, 1H).	Способ 3: 4,42 мин., 706,2 [M+H] ⁺

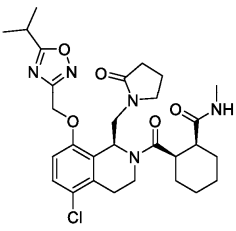
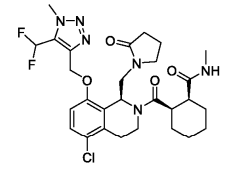
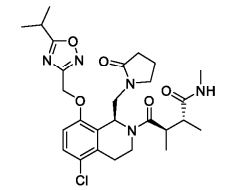
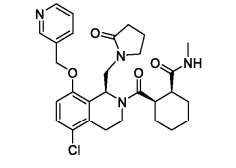
		тетрагидроизохиноли н-2- карбонил)циклогексан -1-карбоксамид		3,63 (m, 1H), 3,45-2,84 (m, 4H), 2,76 (m, 1H), 2,58-2,24 (m, 2H), 2,19-2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,63-1,39 (m, 2H), 1,38-1,20 (m, 2H), 1,04-0,87 (m, 1H), 0,75 (m, 1H), 0,26 (m, 1H).	
32		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)- <i>N</i> -(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,25 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,42 (s, 0,6H), 8,38 (s, 0,4H), 7,89-7,72 (m, 5H), 7,28-7,16 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 6,86-6,75 (m, 1H), 5,97 (m, 0,4H), 5,91 (m, 0,6H), 5,21 (m, 1H), 4,38-3,43 (m, 10H), 3,21 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,55-2,22 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,62-1,41 (m, 2H), 1,37-1,21 (m, 2H), 0,97 (m, 1H), 0,76 (m, 1H), 0,25 (m, 1H).	Способ 3: 4,60 мин., 724,2 [M+H] ⁺
33		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(Цианометил)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)- <i>N</i> -(2,2,2-трифторэтил)циклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,26 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,42 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,98-7,88 (m, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,96 (m, 0,4H), 5,90 (m, 0,6H), 5,27-	Способ 3: 4,23 мин., 681,2 [M+H] ⁺
		карбонил)пирролидин -3-ил)окси)-1,2,3,4- тетрагидроизохиноли н-2- карбонил)циклогексан -1-карбоксамид		5,14 (m, 1H), 4,32 (dd, 0,6H), 4,22-3,56 (m, 9,4H), 3,22-3,20 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,57-2,24 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,60-1,42 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 2H), 0,95 (m, 1H), 0,74 (m, 1H), 0,17 (m, 1H).	
34		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,25 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,42 (s, 0,6H), 8,38 (s, 0,4H), 7,85-7,76 (m, 4H), 7,56 (t, 1H), 7,21 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,02-5,88 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 5,04 (m, 1H), 4,32 (dd, 0,6H), 4,23-3,71 (m, 6,4H), 3,71-3,55 (m, 1H), 3,42-3,18 (m, 5H), 2,89 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,57-2,25 (m, 2H), 2,16 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 2H), 1,36-1,22 (m, 2H), 0,97 (m, 1H), 0,76 (m, 1H), 0,29 (m, 1H).	Способ 3: 4,27 мин., 736,2 [M+H] ⁺

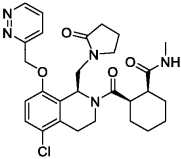
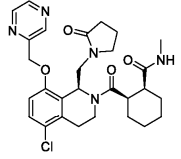
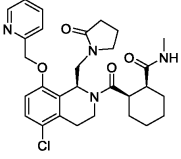
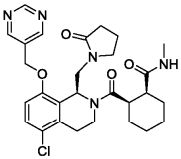
35		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -(2-гидроксиэтил)циклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,25 (s, 0,6H), 9,22 (s, 0,4H), 8,44 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,84-7,75 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 5,98 (m, 0,4H), 5,92 (m, 0,6H), 5,21 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,33 (dd, 0,6H), 4,23-3,69 (m, 6,4H), 3,62 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 2H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,58-2,22 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,55-1,37 (m, 2H), 1,33-1,20 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,23 (m, 1H).	Способ 3: 3,87 мин., 686,2 [M+H] ⁺
36		1-((<i>S</i>)-1-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(<i>H</i>)-ил)-1-оксопропан-2-ил)-3-метилмочевина	67	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,26-9,22 (m, 1H), 8,42 (s, 0,5H), 8,38 (s, 0,5H), 7,88-7,75 (m, 4H), 7,30-7,17 (m, 1H), 6,99 (d, 0,5H), 6,95 (d, 0,5H), 6,88-6,77 (m, 1H), 6,00-5,82 (m, 2H), 5,62 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,35-4,22 (m, 1H), 4,21-3,56 (m, 7H), 2,96-2,75 (m, 2H), 2,57-2,24 (m, 5H), 0,77-0,68 (m, 3H).	Способ 3: 3,52 мин., 617,1 [M+H] ⁺
37		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-(((<i>S</i>)-1-Ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 7,88-7,78 (m, 4H), 7,39 (d, 0,4H), 7,37 (d, 0,6H), 7,19 (m, 0,6H), 7,13 (m, 0,4H), 7,02-6,96 (m, 1H), 5,97-5,89 (m, 1H), 5,20-5,15 (m, 0,6H), 5,15-5,10 (m, 0,4H), 4,08 (m, 1H), 4,01-3,54 (m, 7H), 3,27 (m, 1H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,55-2,26 (m, 4,4H), 2,19 (m, 0,6H), 2,13-1,81 (m, 5H), 1,52 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,34-1,21 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,31-0,08 (m, 1H).	Способ 3: 4,40 мин., 621,3 [M+H] ⁺
40		5-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(<i>H</i>)-ил)- <i>N</i> -метил-5-оксопентанамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,26 (s, 0,5H), 9,24 (s, 0,5H), 8,41 (s, 0,5H), 8,39 (s, 0,5H), 7,89-7,75 (m, 4H), 7,49 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 7,00-6,91 (m, 1H), 6,87-6,78 (m, 1H), 5,93 (m, 0,5H), 5,88 (m, 0,5H), 5,23 (m, 1H), 4,35-4,16 (m, 1H), 4,13-3,97 (m, 2H), 3,96-3,73 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,58-2,23 (m, 5H), 2,10 (t, 2H), 1,81 (t, 2H), 1,46-1,17 (m, 2H).	Способ 3: 3,52 мин., 616,2 [M+H] ⁺

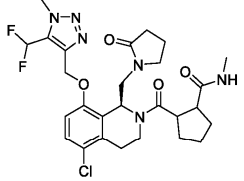
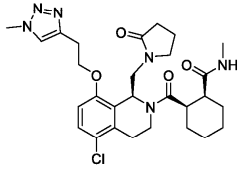
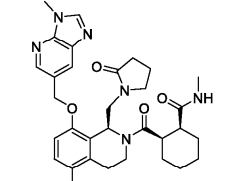
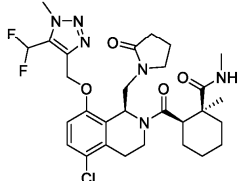
41		4-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(<i>H</i>)-ил)- <i>N</i> -метил-4-оксобутанамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,25 (s, 0,5H), 9,24 (s, 0,5H), 8,41 (s, 0,5H), 8,38 (s, 0,5H), 7,86-7,77 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 6,96 (d, 0,5H), 6,93 (d, 0,5H), 6,87-6,78 (m, 1H), 5,91 (dd, 0,5H), 5,85 (dd, 0,5H), 5,22 (m, 1H), 4,35-3,75 (m, 7H), 3,74-3,60 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,49-2,19 (m, 7H), 2,10-1,84 (m, 2H).	Способ 3: 3,49 мин., 602,2 [M+H] ⁺
42		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -этилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,25 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,42 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,84-7,76 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 1H), 6,95 (d, 0,4H), 6,92 (d, 0,6H), 6,86-6,85 (m, 1H), 5,97 (dd, 0,4H), 5,91 (dd, 0,6H), 5,21 (m, 1H), 4,31 (dd, 0,6H), 4,24-3,69 (m, 6,4H), 3,62 (m, 1H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 2,85-2,69 (m, 3H), 2,57-2,23 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 0,76-0,60 (m, 4H), 0,24 (m, 1H).	Способ 3: 4,23 мин., 670,3 [M+H] ⁺
43		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -(3-гидроксипропил)циклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,25 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,43 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,85-7,73 (m, 4H), 7,27-7,16 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,99-6,88 (m, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 5,97 (m, 0,4H), 5,92 (m, 0,6H), 5,21 (m, 1H), 4,32 (m, 0,6H), 4,27-3,53 (m, 7,4H), 3,23 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 2H), 3,00-2,20 (m, 6H), 2,04 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,56-1,36 (m, 2H), 1,35-1,14 (m, 4H), 0,93 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 0,22 (m, 1H).	Способ 3: 3,91 мин., 700,3 [M+H] ⁺
47		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)- <i>N</i> -Метил-2-((<i>S</i>)-1-(пропионамидометил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид	38	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 9,26 (s, 0,3H), 9,24 (s, 0,3H), 9,23 (s, 0,2H), 9,18 (s, 0,2H), 8,46-8,37 (m, 0,8H), 8,28 (s, 0,2H), 7,99-7,90 (m, 0,6H), 7,80 (m, 0,2H), 7,73 (m, 0,2H), 7,42 (m, 0,4H), 7,28-7,09 (m, 1,6H), 7,00-6,69 (m, 2H), 5,76-5,64 (m, 0,5H), 5,30 (m, 0,2H), 5,26 (m, 0,3H), 5,19-5,09 (m, 0,5H), 5,02 (m, 0,3H), 4,97 (m, 0,2H), 4,42-2,96 (m, 9H), 2,96-1,90 (m, 11H), 1,90-0,75 (m, 10H).	Способ 3: 3,23 мин., 582,3 [M+H] ⁺

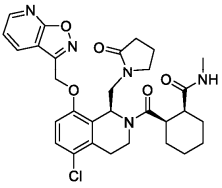
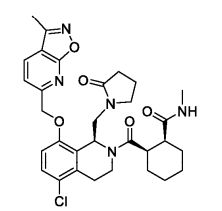
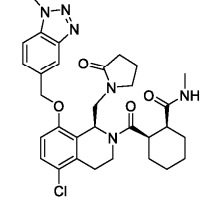
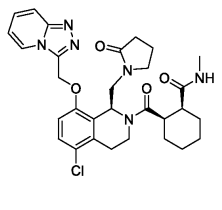
49		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1 <i>H</i> -пиразол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	46	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,99 (m, 1H), 7,88-7,75 (m, 4H), 7,64 (m, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,84 (m, 4H), 3,72 (dd, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,35 (d, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,44-1,15 (m, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,18 (m, 1H).	Способ 3: 4,23 мин., 570,3 [M+H] ⁺
50		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-(((<i>S</i>)-1-Ацетилпиirroлидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	6	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 7,89-7,76 (m, 4H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,19 (m, 0,6H), 7,13 (m, 0,4H), 6,98-6,90 (m, 1H), 5,99-5,88 (m, 1H), 5,18 (m, 0,6H), 5,13 (m, 0,4H), 4,12-4,03 (m, 1H), 4,02-3,53 (m, 7H), 3,49-3,19 (m, 1H), 2,88-2,64 (m, 2H), 2,58-2,14 (m, 5H), 2,13-1,79 (m, 5H), 1,52 (m, 1H), 1,46-1,35 (m, 1H), 1,35-1,18 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,69 (m, 1H), 0,20 (m, 1H).	Способ 3: 4,45 мин., 665,3 [M+H] ⁺
51		Метил-(<i>S</i>)-2-((<i>S</i>)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((<i>S</i>)-1-(тиазол-5-карбонил)пиirroлидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пиirroлидин-1-карбоксилат	67	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 8,94-8,84 (m, 1H), 8,43 (s, 0,1H), 8,41 (s, 0,4H), 8,38 (s, 0,2H), 8,35 (s, 0,3H), 7,90-7,59 (m, 4H), 7,28-7,11 (m, 1H), 6,87-6,62 (m, 2H), 6,19-5,36 (m, 1H), 5,23-5,01 (m, 1H), 4,65-3,71 (m, 9H), 3,51 (s, 1,8H), 3,46-3,35 (m, 1,2H), 3,34-2,49 (m, 5H), 2,47-0,68 (m, 5H).	Способ 3: 4,00 мин., 644,4 [M+H] ⁺
52		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-(Бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопиirroлидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,05 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,85 (dd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,68-3,51 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,89-2,70 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,42 (d, 3H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,95 (m, 1H), 1,77-1,59 (m, 5H), 1,51-1,31 (m, 2H), 1,29-1,07 (m, 2H).	Способ 3: 4,33 мин., 579,1 [M+H] ⁺

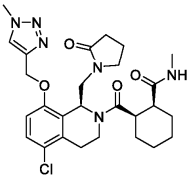
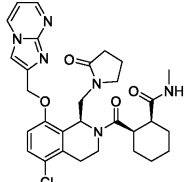
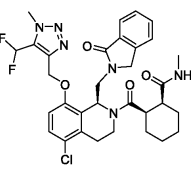
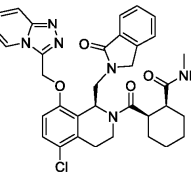
53		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-(Бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -этилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,04 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 3,98-3,80 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,36-3,22 (m, 2H), 3,02-2,72 (m, 5H), 2,60 (m, 1H), 2,24-2,04 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,75-1,60 (m, 5H), 1,51-1,33 (m, 2H), 1,32-1,10 (m, 2H), 0,79 (t, 3H).	Способ 3: 4,56 мин., 593,1 [M+H] ⁺
54 (Исх. соед.)		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-(Бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,06 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,85 (bs, 1H), 6,55 (bs, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,37 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,97 (dd, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,75-1,59 (m, 5H), 1,52-1,33 (m, 2H), 1,28-1,11 (m, 2H).	Способ 3: 4,18 мин., 565,1 [M+H] ⁺
55		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Бром-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,55 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,00-3,83 (m, 2H), 3,65-3,53 (m, 2H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,83-2,65 (m, 2H), 2,42 (d, 3H), 2,18 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,77-1,65 (m, 3H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 6H), 1,30-1,12 (m, 2H).	Способ 3: 4,27 мин., 616,2 [M+H] ⁺
56		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,77-7,49 (m, 5H), 7,43 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 5,90 (dd, 1H), 5,40-5,30 (m, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,14 (dd, 1H), 4,03-3,92 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,86-2,66 (m, 2H), 2,38 (d, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,39-1,12 (m, 3H), 0,89 (m, 1H), 0,53 (m, 1H), 0,15 (m, 1H).	Способ 3: 4,28 мин., 687,2 [M+H] ⁺

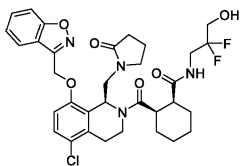
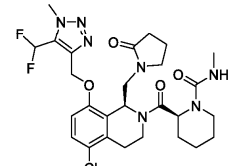
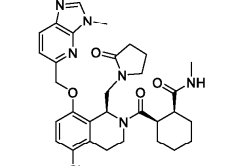
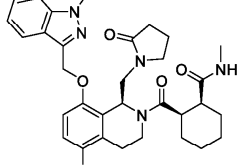
57		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,39 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,41-3,25 (m, 2H), 3,21-3,11 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,87-2,69 (m, 2H), 2,41 (d, 3H), 2,26-2,10 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,94-1,77 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 3H), 1,52-1,38 (m, 2H), 1,37-1,31 (m, 6H), 1,31-1,12 (m, 2H).	Способ 3: 4,23 мин., 572,4 [M+H] ⁺
58		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,93 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,43-3,26 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,41 (d, 3H), 2,23-2,10 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,90-1,64 (m, 5H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,29-1,12 (m, 2H).	Способ 3: 3,87 мин., 615,3 [M+Na] ⁺
59		(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1 <i>H</i>)-ил)- <i>N</i> ,2,3-триметил-4-оксобутанамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,55 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,82 (dd, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,66-3,52 (m, 2H), 3,38-3,25 (m, 1H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,97-2,69 (m, 3H), 2,43 (m, 1H), 2,36 (d, 3H), 2,16 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,92-1,69 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 6H), 1,00 (d, 3H), 0,93 (d, 3H).	Способ 4: 3,13 мин., 546,4 [M+H] ⁺
60		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,76 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,97 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,84 (dd, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,42-3,26 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,88-2,69 (m, 3H), 2,41 (d, 3H), 2,26-2,08 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,87-1,62 (m, 5H), 1,52-1,32 (m, 2H), 1,29-1,10 (m, 2H).	Способ 4: 2,69 мин., 539,4 [M+H] ⁺

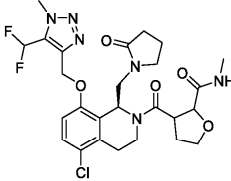
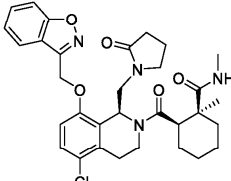
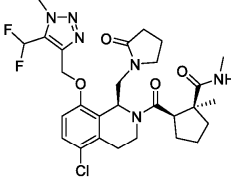
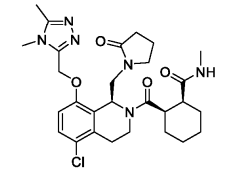
61		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридазин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,27 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,47 (d, 1H), 5,41 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,39-3,26 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,87-2,71 (m, 2H), 2,41 (d, 3H), 2,23-2,10 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,90-1,65 (m, 5H), 1,52-1,36 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 2H).	Способ 3: 3,34 мин., 562,2 [M+Na] ⁺
62		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридазин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,92 (d, 1H), 8,72 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,90 (dd, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,39-3,26 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,41 (d, 3H), 2,23-2,11 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,92-1,66 (m, 5H), 1,53-1,37 (m, 2H), 1,32-1,12 (m, 2H).	Способ 3: 3,57 мин., 562,2 [M+Na] ⁺
63		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,62 (m, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,92 (dd, 1H), 5,27-5,16 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,41 (d, 3H), 2,28-2,10 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,91-1,66 (m, 5H), 1,53-1,37 (m, 2H), 1,22 (m, 2H).	Способ 3: 3,46 мин., 561,3 [M+Na] ⁺
64		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиримидин-5-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,23 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,84 (dd, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,41-3,25 (m, 2H), 3,01 (dd, 1H), 2,89-2,70 (m, 3H), 2,41 (d, 3H), 2,24-2,10 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,87-1,65 (m, 5H), 1,51-1,36 (m, 2H), 1,28-1,13 (m, 2H).	Способ 3: 3,40 мин., 562,2 [M+Na] ⁺

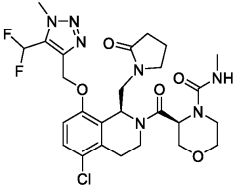
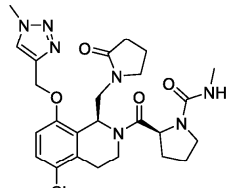
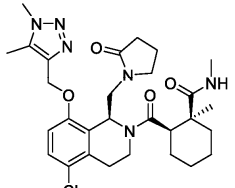
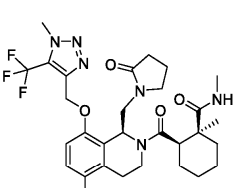
65		2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклопентан-1-карбоксамид (изомер 1)	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,70 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,96 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,44-3,24 (m, 2H), 2,92 (dd, 1H), 2,88-2,61 (m, 4H), 2,38 (d, 3H), 2,14 (m, 1H), 2,02-1,49 (m, 9H).	Способ 3: 3,67 мин., 601,3 [M+Na] ⁺
66		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)этокс)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,28 (m, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,79 (dd, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,93 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,41-3,24 (m, 1H), 3,16 (t, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,84-2,71 (m, 2H), 2,42 (d, 3H), 2,24-2,12 (m, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,94-1,64 (m, 5H), 1,52-1,37 (m, 2H), 1,32-1,12 (m, 2H).	Способ 3: 3,50 мин., 579,3 [M+Na] ⁺
68		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((3-метил-3 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>b</i>]пиримидин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,57 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,84 (dd, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,90-3,81 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 3,41-3,24 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H), 2,86-2,69 (m, 3H), 2,41 (d, 3H), 2,21-2,07 (m, 3H), 2,01-1,91 (m, 1H), 1,77-1,61 (m, 5H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,27-1,11 (m, 2H).	Способ 3: 3,34 мин., 593,4 [M+H] ⁺
69		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> ,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,23 (bm, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,72 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,42-3,26 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,89-2,76 (m, 3H), 2,40 (d, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,90-1,68 (m, 2H), 1,67-1,27 (m, 6H), 1,17-0,98 (m, 4H).	Способ 4: 3,16 мин., 607,4 [M+H] ⁺

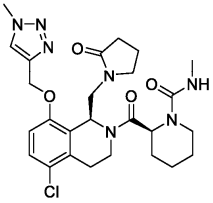
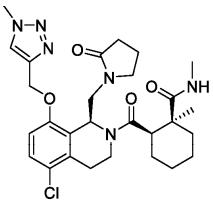
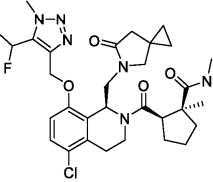
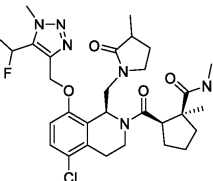
70		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-(изоксазоло[5,4- <i>b</i>]пиридин-3-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,74 (dd, 1H), 8,57 (dd, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,42-3,22 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 2,88-2,63 (m, 3H), 2,42 (d, 3H), 2,27-2,04 (m, 3H), 1,96 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 5H), 1,53-1,32 (m, 2H), 1,31-1,08 (m, 2H).	Способ 4: 3,11 мин., 580,4 [M+H] ⁺
71		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((3-метилизоксазоло[5,4- <i>b</i>]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,53 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,98 (dd, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,03-3,85 (m, 2H), 3,70-3,51 (m, 2H), 3,40-3,29 (m, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,89-2,72 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,41 (d, 3H), 2,25-2,13 (m, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,93-1,67 (m, 5H), 1,54-1,38 (m, 2H), 1,33-1,12 (m, 2H).	Способ 4: 3,19 мин., 594,4 [M+H] ⁺
72		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((1-метил-1 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>] [1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,20 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,90 (dd, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,00-3,83 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 3,07 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,83-2,70 (m, 2H), 2,41 (d, 3H), 2,25-2,08 (m, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,82-1,62 (m, 5H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,29-1,11 (m, 2H).	Способ 4: 3,08 мин., 593,4 [M+H] ⁺
73		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-((1,2,4)Триазоло[4,3- <i>a</i>]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,71 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 5,81-5,66 (m, 3H), 3,94 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,39-3,25 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,85-2,68 (m, 3H), 2,41 (d, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,21-2,02 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,75-1,52 (m, 5H), 1,48-1,32 (m, 2H), 1,26-1,10 (m, 2H).	Способ 4: 2,79 мин., 579,4 [M+H] ⁺

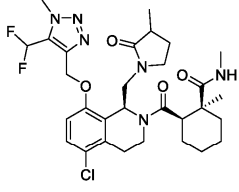
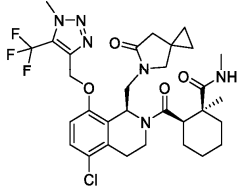
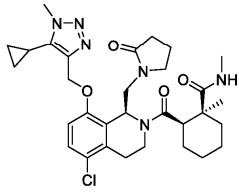
74		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,24 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,78 (dd, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,94 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,47-3,26 (m, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 2H), 2,41 (d, 3H), 2,23-2,10 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,91-1,65 (m, 5H), 1,51-1,36 (m, 2H), 1,30-1,12 (m, 2H).	Способ 3: 3,41 мин., 565,1 [M+Na] ⁺
75		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-(имидазо[1,2- α]пиримидин-2-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9,01 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,31 (s, 2H), 3,95 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,39-3,25 (m, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,85-2,69 (m, 2H), 2,41 (d, 3H), 2,22-2,10 (m, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,85-1,66 (m, 5H), 1,52-1,36 (m, 2H), 1,32-1,12 (m, 2H).	Способ 3: 3,07 мин., 601,2 [M+Na] ⁺
76		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,77-7,48 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,24-7,15 (m, 2H), 5,90 (dd, 1H), 5,40-5,31 (m, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,14 (dd, 1H), 4,04-3,93 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,39-3,23 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,38 (d, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,91 (m, 1H), 1,53 (m, 1H), 1,38-1,12 (m, 3H), 0,89 (m, 1H), 0,52 (m, 1H), 0,14 (m, 1H).	Способ 3: 4,35 мин., 663,3 [M+Na] ⁺
77		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-([1,2,4]Триазоло[4,3- α]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((1-оксоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,80 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,59-7,48 (m, 3H), 7,46 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 5,95-5,75 (m, 3H), 4,22 (d, 1H), 4,12 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,40-3,20 (m, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,38 (d, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,89 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,30-1,10 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,54 (m, 1H), 0,14 (m, 1H).	Способ 3: 3,72 мин., 649,3 [M+Na] ⁺

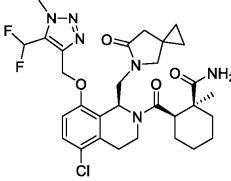
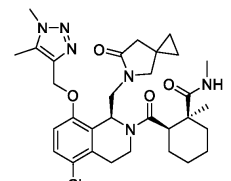
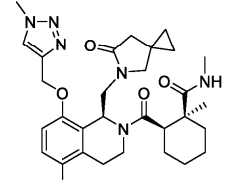
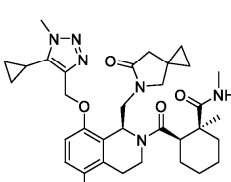
78		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-(Бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -(2,2-дифтор-3-гидроксипропил)циклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,03 (d, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,12 (t, 1H), 3,95-3,78 (m, 2H), 3,67-3,17 (m, 7H), 2,97 (dd, 1H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,59 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,75-1,58 (m, 4H), 1,55-1,13 (m, 4H).	Способ 3: 4,64 мин., 681,3 [M+Na] ⁺
79		(S)-2-((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилпиперидин-1-карбоксамид	67	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,71 (dd, 1H), 5,35-5,22 (m, 2H), 5,04 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,93 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,42-3,21 (m, 2H), 2,97 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,47 (d, 3H), 2,18 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,72-1,45 (m, 4H), 1,40-1,13 (m, 2H).	Способ 3: 3,71 мин., 616,1 [M+Na] ⁺
80		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((3-метил-3 <i>H</i> -имидазо[4,5- <i>b</i>]пиридин-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,45 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,00-3,78 (m, 5H), 3,60 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,86-2,70 (m, 2H), 2,41 (d, 3H), 2,24-2,08 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,86-1,63 (m, 5H), 1,54-1,34 (m, 2H), 1,31-1,11 (m, 2H).	Способ 3: 3,38 мин., 615,4 [M+Na] ⁺
81		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((1-метил-1 <i>H</i> -индазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,91 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,29-7,15 (m, 3H), 5,76 (dd, 1H), 5,49 (d, 1H), 5,43 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,92 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,40-3,23 (m, 1H), 3,14 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,86-2,66 (m, 2H), 2,45-2,37 (m, 4H), 2,22-2,02 (m, 3H), 1,92 (m, 1H), 1,78-1,55 (m, 5H), 1,49-1,29 (m, 2H), 1,26-1,08 (m, 2H).	Способ 3: 4,40 мин., 614,3 [M+Na] ⁺

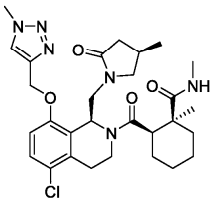
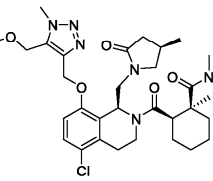
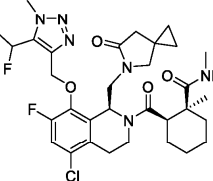
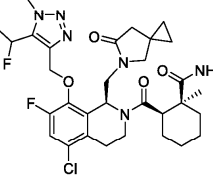
82		3-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилтетрагидрофуран-2-карбоксамид (изомер 1)	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 7,62 (t, 0,3H), 7,56 (t, 0,7H), 7,44 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 5,73 (dd, 0,7H), 5,39-5,29 (m, 0,6H), 5,27 (s, 1,4H), 5,15 (m, 0,3H), 4,44 (m, 0,3H), 4,26 (d, 0,7H), 4,21-4,11 (m, 3,6H), 4,03 (m, 0,7H), 3,92 (m, 0,7H), 3,82-3,58 (m, 3,4H), 3,47-3,17 (m, 1,6H), 3,13-2,65 (m, 4H), 2,61-2,43 (m, 3,1H), 2,26 (d, 0,9H), 2,21-1,66 (m, 5H).	Способ 3: 3,57 мин., 603,3 [M+Na] ⁺
83		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-8-(Бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> ,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,03 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,24 (bm, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,83 (dd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,40 (d, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 3H), 1,56-1,27 (m, 5H), 1,17-0,98 (m, 4H).	Способ 3: 4,64 мин., 593,3 [M+H] ⁺
85		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> ,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,57 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (m, 1H), 5,66 (dd, 1H), 5,38-5,22 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,44-3,26 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 3H), 2,39 (d, 3H), 2,29 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 2H), 1,88-1,39 (m, 6H), 1,05 (s, 3H).	Способ 3: 3,06 мин., 593,4 [M+H] ⁺
86		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((4,5-диметил-4 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,39 (d, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,79 (dd, 1H), 5,40-5,25 (m, 2H), 3,95 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,70-3,50 (m, 4H), 3,50-3,20 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,42 (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 3H), 2,01 (m, 1H), 1,94-1,62 (m, 5H), 1,54-1,34 (m, 2H), 1,32-1,09 (m, 2H).	Способ 3: 2,94 мин., 579,3 [M+Na] ⁺

87		(S)-3-((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилморфолин-4-карбоксамид	67	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,58 (t, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,73 (dd, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,82 (d, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,91 (dd, 1H), 3,87-3,75 (m, 3H), 3,66-3,49 (m, 3H), 3,40-3,24 (m, 3H), 3,00 (dd, 1H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,77 (m, 2H).	Способ 3: 3,40 мин., 618,4 [M+Na] ⁺
89		(S)-2-((S)-5-Хлор-8-((1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> -метилпирролидин-1-карбоксамид	88	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,99 (m, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,29-5,16 (m, 2H), 4,70 (m, 1H), 4,09-3,96 (m, 4H), 3,86 (dd, 1H), 3,65-3,39 (m, 2H), 3,38-3,14 (m, 2H), 3,06-2,91 (m, 2H), 2,83-2,75 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 2,06-1,61 (m, 7H).	Способ 6: 1,22 мин., 530,2 [M+H] ⁺
90		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((S)-5-Хлор-8-((1,5-диметил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> ,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,54 (bm, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,07 (d, 1H), 4,05-3,55 (m, 7H), 3,22-2,72 (m, 5H), 2,69 (d, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,35-2,09 (m, 5H), 1,97-1,35 (m, 8H), 1,28-1,08 (m, 4H).	Способ 7: 1,95 мин., 571,4 [M+H] ⁺
91		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((S)-5-Хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> ,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,31-6,76 (m, 2H), 5,97 (m, 1H), 5,31-4,92 (m, 2H), 4,26-3,39 (m, 7H), 3,21-2,37 (m, 9H), 2,35-2,07 (m, 2H), 1,98-0,52 (m, 12H).	Способ 7: 2,33 мин., 625,4 [M+H] ⁺

92		(S)-2-((S)-5-Хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид	88	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,58 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,48 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,05-3,88 (m, 2H), 3,87-3,44 (m, 3H), 3,31 (m, 1H), 3,15-3,04 (m, 2H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,73 (d, 3H), 2,39-2,06 (m, 2H), 2,00-1,84 (m, 3H), 1,80-1,26 (m, 5H).	Способ 8: 1,61 мин., 544,4 [M+H] ⁺
93		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,29-5,11 (m, 2H), 4,11-3,98 (m, 4H), 3,81 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,48-3,28 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 3,03-2,86 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,61-2,36 (m, 4H), 2,14 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,89-1,67 (m, 2H), 1,66-1,36 (m, 6H), 1,35-1,17 (m, 4H).	Способ 9 (с колонкой 7 CSH без аммиака): 1,83 мин., 557,5 [M+H] ⁺
94		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,56 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 3,92 (dd, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,39-3,27 (m, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,42-2,24 (m, 4H), 2,17 (d, 1H), 2,08 (d, 1H), 2,01 (m, 1H), 1,79-1,35 (m, 4H), 1,06 (s, 3H), 0,62-0,35 (m, 4H).	Способ 11: 1,89 мин., 619,3 [M+H] ⁺
95		(1S,2R)-2-((1S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)-N,1-	98	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃ ; выявлены и зарегистрированы ротамеры) δ 7,56 (t, 0,3H), 7,27-7,18 (m, 1H), 7,17-6,76 (m, 1,7H), 5,89 (m, 0,7H), 5,72 (m, 0,7H), 5,59 (m, 0,3H), 5,44-5,15 (m, 2H), 4,64 (m, 0,3H), 4,18 (s, 0,9H), 4,18 (s, 2,1H), 4,03-3,87 (m, 2H), 3,84-3,48 (m, 2H), 3,18-2,84 (m, 5H), 2,79 (d, 0,9H), 2,60 (d, 2,1H), 2,43-2,25 (m, 2H), 2,20-1,34 (m, 7H), 1,27-1,13 (m, 3,9H), 1,10 (d, 2,1H).	Способ 13: 2,15 мин., 607,3 [M+H] ⁺

		диметилциклопентан-1-карбоксамид (изомер 1)			
96		(1S,2R)-2-((1S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид (изомер 1)	98	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,31 (bm, 1H), 7,28-7,18 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,38-5,20 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,04-3,76 (m, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,10-2,92 (m, 3H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,70 (d, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,78-1,01 (m, 14H).	Способ 2: 5,67 мин., 621,3 [M+H] ⁺
97		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-	98	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,93 (bm, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,38-5,16 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,09 (dd, 1H), 4,02-3,74 (m, 2H), 3,59 (d, 1H), 3,23-2,64 (m, 8H), 2,55 (m, 1H), 2,38 (d,	Способ 9: 2,53 мин., 651,2 [M+H] ⁺
		оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид		1H), 2,19 (d, 1H), 1,84-1,32 (m, 6H), 1,25-1,03 (m, 4H), 0,75-0,46 (m, 4H).	
99		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,73 (bm, 1H), 7,23 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,19-5,07 (m, 2H), 4,16-3,74 (m, 6H), 3,64 (m, 1H), 3,16-3,02 (m, 2H), 3,01-2,71 (m, 3H), 2,69 (d, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,35-2,08 (m, 2H), 1,96-1,80 (m, 2H), 1,77-1,32 (m, 7H), 1,27-0,99 (m, 6H), 0,84-0,68 (m, 2H).	Способ 10: 1,90 мин., 597,3 [M+H] ⁺

100		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,23 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 5,98 (dd, 1H), 5,30-5,15 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,08 (dd, 1H), 4,01-3,75 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,03-2,75 (m, 4H), 2,55 (m, 1H), 2,35 (d, 1H), 2,20 (d, 1H), 1,88-1,33 (m, 6H), 1,32-1,13 (m, 4H), 0,69-0,46 (m, 4H).	Способ 9: 2,14 мин., 619,2 [M+H] ⁺
101		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((1,5-диметил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> ,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,74 (bm, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,13 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 4,00-3,88 (m, 4H), 3,82 (m, 1H), 3,53-3,44 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 3,01-2,88 (m, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,70 (d, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,34 (d, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,19 (d, 1H), 1,82-1,31 (m, 6H), 1,25-1,01 (m, 4H), 0,68-0,46 (m, 4H).	Способ 10: 1,86 мин., 597,3 [M+H] ⁺
102		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> ,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,00-7,32 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,16-3,90 (m, 5H), 3,82 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,05-2,77 (m, 4H), 2,70 (d, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,35 (d, 1H), 2,19 (d, 1H), 1,87-1,32 (m, 6H), 1,28-1,04 (m, 4H), 0,69-0,43 (m, 4H).	Способ 11: 1,82 мин., 583,3 [M+H] ⁺
103		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N</i> ,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ Н ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,95 (bm, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,98 (dd, 1H), 5,22-5,05 (m, 2H), 4,13-4,01 (m, 4H), 3,96 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,50 (d, 1H), 3,12 (dd, 1H), 3,02-2,74 (m, 4H), 2,71 (d, 3H), 2,54 (m, 1H), 2,34 (d, 1H), 2,19 (d, 1H), 1,80-0,95 (m, 13H), 0,84-0,67 (m, 2H), 0,66-0,47 (m, 4H).	Способ 10: 2,10 мин., 623,3 [M+H] ⁺

104		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((<i>R</i>)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N,N</i> -диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,98 (bm, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,98 (m, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,06-3,74 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 3,22-3,05 (m, 2H), 3,03-2,77 (m, 3H), 2,69 (dd, 3H), 2,59-2,27 (m, 3H), 1,96-1,28 (m, 7H), 1,25-0,99 (m, 7H).	Способ 11: 1,64 мин., 571,3 [M+H] ⁺
105		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((<i>R</i>)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N,N</i> -диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 8,24 (bm, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,00 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,87-2,76 (m, 2H), 2,69 (d, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 2H), 1,90-1,20 (m, 7H), 1,17-1,07 (m, 4H), 1,05 (d, 3H).	Способ 10: 1,93 мин., 615,3 [M+H] ⁺
106		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)- <i>N,N</i> -диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,54 (d, 1H), 7,39-7,05 (m, 2H), 5,45-5,35 (m, 2H), 5,20 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,97-3,86 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,08-2,98 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,45 (d, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,22 (d, 1H), 2,05 (d, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,58-1,29 (m, 5H), 1,18 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,66-0,44 (m, 4H).	Способ 14: 4,51 мин., 651,1 [M+H] ⁺
107		(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-((<i>S</i>)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7,51 (d, 1H), 7,29 (t, 1H), 6,91 (bm, 1H), 6,55 (bm, 1H), 5,51 (dd, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,10 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,77-2,68 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 1H), 2,21 (d, 1H), 2,07 (d, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,57-1,12 (m, 6H), 1,09 (s, 3H), 0,64-0,44 (m, 4H).	Способ 14: 4,32 мин., 637,1 [M+H] ⁺

		метилциклогексан-1-карбоксамид			
108		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,55 (d, 1H), 7,29 (bm, 1H), 7,23 (m, 1H), 5,49-5,39 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,96 (d, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 3H), 2,45 (d, 3H), 2,36 (m, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,58-1,28 (m, 5H), 1,17 (m, 1H), 1,07 (s, 3H).	Способ 14: 4,24 мин., 641,1 [M+H] ⁺
109		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,54 (d, 1H), 7,30 (bm, 1H), 7,26 (t, 1H), 5,45-5,36 (m, 2H), 5,22 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,93-3,77 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,97-2,84 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,44 (d, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,04-1,79 (m, 2H), 1,78-1,58 (m, 2H), 1,58-1,20 (m, 5H), 1,08 (m, 4H).	Способ 14: 4,21 мин., 625,1 [M+H] ⁺
		н-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид			
110		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор-7-фтор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,30 (bm, 1H), 5,63 (dd, 1H), 5,32-5,20 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,98-3,86 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,83-2,68 (m, 3H), 2,43 (d, 3H), 2,38 (m, 1H), 2,22 (d, 1H), 2,09 (d, 1H), 1,63 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 3H), 1,43-1,30 (m, 2H), 1,29-1,14 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,65-0,46 (m, 4H).	Способ 3: 3,97 мин., 601,1 [M+H] ⁺
111		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ 7,50 (d, 1H), 6,88 (bm, 1H), 6,50 (bm, 1H), 5,62 (dd, 1H), 5,25 (dd, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,28 (m, 2H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,50 (m, 1H), 3,14 (d, 1H), 3,04 (m, 1H), 2,97-2,64 (m, 6H), 2,42 (m, 1H), 2,20 (d, 1H), 2,08 (d, 1H), 1,99 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 1,62 (m, 1H),	Способ 14: 4,13 мин., 627,1 [M+H] ⁺

		тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)-1- метилциклогексан-1- карбоксамид		1,56-1,42 (m, 3H), 1,42-1,15 (m, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,65-0,43 (m, 4H).	
112		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор- 8-((1,5-диметил-1H- 1,2,3-триазол-4- ил)метокси)-7-фтор-1- ((6-оксо-5- азаспиро[2.4]гептан-5- ил)метил)-1,2,3,4- тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)-1- метилциклогексан-1- карбоксамид	98	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 7,11 (d, 1H), 5,73 (dd, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,14 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,97-3,84 (m, 4H), 3,76 (m, 1H), 3,28 (d, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,96-2,72 (m, 3H), 2,57 (m, 1H), 2,34 (d, 1H), 2,22-2,12 (m, 4H), 1,82-1,36 (m, 6H), 1,27 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,68-0,43 (m, 4H).	Способ 3: 3,87 мин., 601,0 [M+H] ⁺
113		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор- 8-((5-циклопропил-1- метил-1H-1,2,3- триазол-4- ил)метокси)-1-((R)-4- метил-2- оксопирролидин-1- ил)метил)-1,2,3,4- тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)-N,1- диметилциклогексан- 1-карбоксамид	98	¹ H ЯМР (300 МГц, CDCl ₃) δ 8,29 (bm, 1H), 7,24 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 5,96 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,10-3,96 (m, 4H), 3,95- 3,75 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,18-3,03 (m, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,87-2,72 (m, 2H), 2,69 (d, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,46-2,24 (m, 2H),	Способ 9: 2,27 мин., 612,47 [M+H] ⁺
		ил)метил)-1,2,3,4- тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)-N,1- диметилциклогексан- 1-карбоксамид		1,93-1,24 (m, 8H), 1,19-0,97 (m, 9H), 0,90- 0,68 (m, 2H).	
114		(1S,2R)-2-((S)-5-Хлор- 8-((5-(диформетил)- 1-метил-1H-1,2,3- триазол-4- ил)метокси)-1-((6- оксо-5- азаспиро[2.4]гептан-5- ил)метил)-1,2,3,4- тетрагидроизохиноли н-2-карбонил)-N- метилциклогексан-1- карбоксамид	98	¹ H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,32 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,14-3,98 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,99-2,84 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,44-2,17 (m, 4H), 2,07-1,20 (m, 7H), 0,75-0,46 (m, 4H).	Способ 9: 2,21 мин., 620,6 [M+H] ⁺

Биологические анализы.

Флуоресцентный поляризационный (FP) анализ взаимодействия Kelch-подобного белка KEAP1.

Ингибирование взаимодействия домена NRF2 Kelch и определяли с применением флуоресцентного поляризационного (FP) анализа в черном 384-луночном микропланшете. Соединения тестировали на Biomek FX robot, начиная с исходной концентрации 10 мкМ с серийными разбавлениями 1:3 с получением 12-точечной кривой зависимости доза-ответ. Каждая лунка содержала 2 нМ FITC-меченого пептида NRF2 (FITC-LDEETGEFL-NH₂) и 25 нМ человеческого фермента KEAP1 (N-концевой, остатки 321-609) в конечном объеме 20 мкл буфера для анализа (50 мМ трис-HCl, pH 8,0, 100 мМ NaCl, 5 мМ MgCl₂, 0,005% Tween-20, 0,005% BSA, 0,5% DMSO) в присутствии различных концентраций тестируемого соединения. Немеченый пептид (LDEETGEFL-NH₂) в концентрации 50 мкМ (отрицательный контроль) и 0,5% DMSO (положительный контроль) использовали для определения диапазона измерения.

После инкубации при комнатной температуре в течение 1 ч поляризацию флуоресценции (возбуждение при 470 нм/испускание при 530 нм) измеряли с помощью планшет-ридера Envision. Значения IC₅₀ определяли путем подгонки данных в четырехпараметрической логистической модели подгонки с использованием XLfit или XE Runner в рамках ActivityBase. Предел обнаружения в анализе задавали такой, чтобы соединения с концентрацией ниже 10 нМ не определялись. Значения IC₅₀ для соединений из примеров показаны в табл. 2.

Таблица 2

Соединение из примера №	IC ₅₀ (нМ)	Соединение из примера №	IC ₅₀ (нМ)	Соединение из примера №	IC ₅₀ (нМ)
1	901	39	3009	77	7,2
2	339	40	523	78	110
3	125	41	788	79	14
4	161	42	53	80	371
5	147	43	186	81	723
6	196	44	1169	82	4071
7	196	45	310	83	12
8	1276	46	83	84	161
9	119	47	5332	85	7,8
10	38	48	728	86	14
11	37	49	1804	87	39
12	56	50	72	88	67
13	169	51	1702	89	19
14	183	52	38	90	7,9
15	93	53	47	91	9,8
16	366	54	31	92	12
17	28	55	54	93	851
18	119	56	13	94	13
19	196	57	112	95	23
20	29	58	11	96	37
21	2253	59	533	97	8,9
22	32	60	72	98	6,0
23	606	61	34	99	7,4
24	294	62	82	100	6,4
25	292	63	340	101	6,1
26	61	64	41	102	12
27	565	65	18	103	7,1
28	43	66	151	104	11
29	166	67	29	105	17
30	215	68	13	106	6,7
31	539	69	14	107	6,2
32	2099	70	29	108	7,3
33	1506	71	17	109	7,5
34	36	72	27	110	7,1
35	185	73	9,4	111	7,2
36	126	74	16	112	7,0
37	44	75	73	113	10,9
38	8204*	76	11	114	9,1

* = Единственный тестовый случай >10 мкМ.

Анализ mRNA NQO1 в клетках Beas2B.

Активацию экспрессии NRF2-опосредованного гена NAD(P)H:хинон-акцепторной оксидоредуктазы I (NQO1) измеряли с использованием следующей методики анализа:

клетки BEAS-2B (ATCC CRL-9609) высевали в 96-луночные планшеты с прозрачными лунками в

количестве 20000 клеток/лунка в 75 мкл среды для культивирования клеток и инкубировали в течение ночи (37°C, 5% CO₂). В день 2 в клетки добавляли 25 мкл соединения или контролей и оставляли на 24 ч. В день 3 среду аспирировали из планшета и для проведения анализа экспрессии непосредственно в культивированных клетках без выделения РНК использовали набор Cells-to-CT™ 1-Step TaqMan® Kit (Ambion A25603) в соответствии с инструкциями производителя.

Вкратце, клетки промывали ледяным PBS и 22,5 мкл раствора ДНКазы/лизирующего раствора комнатной температуры добавляли в клетки и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 мин. Для остановки реакции 2,25 мкл стоп-раствора добавляли к клеточному лизату. Образцы разбавляли в соотношении 1:5 с использованием воды, не содержащей нуклеаз, и 2,5 мкл переносили в планшет для ПЦР. ПЦР в режиме реального времени осуществляли с использованием термоциклера C-1000 (Bio-Rad) с использованием человеческого бета-актина в качестве внутреннего контроля. Амплифицировали cDNA с использованием праймера, специфического в отношении NQO1, с использованием мастер-микса 1-step RT-PCR master mix (набор Ambion Cells-to-CT™ 1-Step TaqMan® Kit A25603). Наборы праймеров/зондов, использованные для амплификации cDNA, получали в анализах TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems). Сравнительную CT-методику ($\Delta\Delta CT$) относительного количественного расчета использовали для расчета относительного уровня mRNA гена-мишени NQO1 согласно описанному в пособии Applied Biosystems Chemistry Guide. Данные, выраженные в виде повышения количества mRNA гена-мишени по сравнению с контролем-носителем (0,1% DMSO) и значениями EC₅₀, определяли путем подгонки данных в четырехпараметрической логистической модели подгонки с использованием XLfit или XE Runner в рамках ActivityBase. Значения EC₅₀ для соединений из примеров показаны в табл. 3.

Таблица 3

Соединение из примера №	EC ₅₀ (нМ)	Соединение из примера №	EC ₅₀ (нМ)	Соединение из примера №	EC ₅₀ (нМ)
1	2027	39	ND	77	77
2	ND	40	ND	78	>10,000
3	ND	41	ND	79	336
4	ND	42	580	80	2252

5	ND	43	ND	81	>10,000
6	2358	44	ND	82	1736
7	ND	45	ND	83	473
8	ND	46	ND	84	1531
9	ND	47	ND	85	330
10	ND	48	ND	86	2417
11	ND	49	ND	87	4126
12	ND	50	ND	88	7563**
13	ND	51	ND	89	8717
14	ND	52	285*	90	94
15	ND	53	189	91	607
16	ND	54	135	92	565
17	3073	55	330	93	>10,000
18	ND	56	124	94	148
19	ND	57	3996	95	565
20	>500	58	206	96	3190
21	ND	59	ND	97	114
22	ND	60	650	98	41
23	ND	61	1083	99	109
24	ND	62	1462	100	26
25	ND	63	>10,000	101	18
26	ND	64	5748	102	59
27	ND	65	1865	103	57
28	ND	66	5658	104	784
29	ND	67	1364	105	790
30	ND	68	145	106	25
31	ND	69	239	107	37
32	ND	70	295	108	654
33	ND	71	116	109	140
34	193	72	605	110	66
35	ND	73	288	111	30
36	ND	74	334	112	99
37	ND	75	2171	113	299
38	ND	76	166	114	230

* = Один или несколько тестовых случаев >0,5 мкМ;

** = один или несколько тестовых случаев 10 мкМ.

ND = не определено.

Способ РК/PD-анализа.

Самцам крыс Wistar Han (Charles River labs) перорально или внутривенно вводили тестируемое соединение в дозе с определенной концентрацией. Внутривенную дозу вводили посредством медленного болюсного введения в хвостовую вену. Пероральный состав вводили в желудок посредством гастрального зонда. Регистрировали фактическое время введения.

Из хвостовой вены в определенные моменты времени отбирали 2×0,25 мл образцов крови в пробирки, содержащих K2EDTA. Затем собранные образцы крови либо центрифугировали для получения плазмы крови, либо переливали в 1,5 мл пробирки PCR RNeasy, содержащие 650 мкл RNeasy. Непосредственно после отбора образцы крови помещали на натуральный лед. В кратчайшие сроки центрифугировали 0,25 мл образцов крови в K2EDTA (+4°C, 1500 g, 10 мин) и полученную плазму крови хранили в соответствующем образом маркированных полипропиленовых пробирках в морозильной камере при температуре -80°C для определения фармакокинетических параметров в плазме крови. Дополнительные 0,25 мл образцов крови в 1,5 мл пробирках PCR RNeasy, содержащих 650 мкл RNeasy, хранили в холодильнике при 4°C до определения фармакодинамических параметров в крови. После последнего отбора образцов каждое животное умерщвляли передозировкой анестетика посредством максимально быстрой и/п инъекции пентобарбитона Na и смерть удостоверяли путем смещения шейных позвонков.

У каждого животного извлекали легкие и разделяли на 4 равные части непосредственно после извлечения. Первые две части легкого (меченые как левая и правая) помещали в 5 мл пробирку RNeasy tissue protect, содержащую 5 мл стабилизирующего реагента RNeasy, и хранили при 4°C с целью стабилизации РНК (PD-анализ). Две оставшиеся части (меченые как левая и правая) взвешивали и быстро замораживали путем погружения в жидкий азот в полипропиленовых пробирках (ПК-анализ). Также у каждого животного отбирали печень. Отбирали шесть иллюстративных частей (размером, аналогичным размеру частей легких) из разных участков (толщиной не более 0,5 см). Четыре части (толщиной не более 0,5 см) помещали в две разные (две части на пробирку) 5 мл пробирки RNeasy tissue protect, содержащих 5 мл стабилизирующего реагента RNeasy (срезы тканей полностью погружали в раствор RNeasy) и хранили при 4°C (PD-анализ). Две оставшиеся части взвешивали и быстро замораживали путем погружения в жидкий азот в отдельных полипропиленовых пробирках (максимум 0,5 г на пробирку, ПК-анализ).

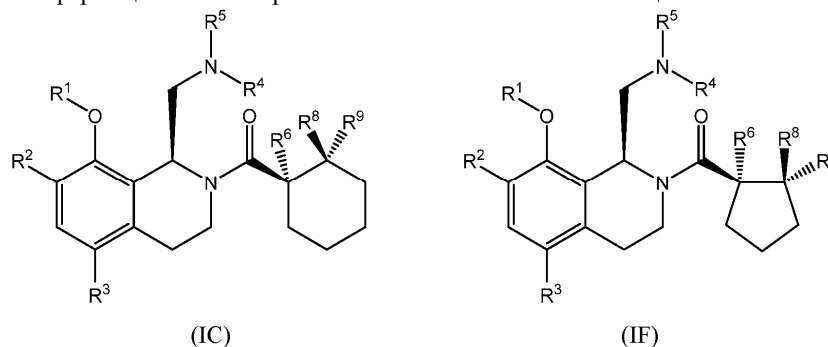
В некоторых исследованиях сердце, селезенку и головной мозг также отбирали у каждого животного. Такие ткани разрезали на четыре части равного размера, а две части помещали в отдельную 5 мл пробирку RNeasy tissue protect, содержащую 5 мл стабилизирующего реагента RNeasy, и хранили при 4°C. Остальные две части взвешивали и помещали по отдельности в полипропиленовые пробирки и быстро замораживали путем погружения в жидкий азот.

Пробирки с исследуемым образцом, содержащие стабилизирующий реагент для РНК, хранили при прим. +4°C с тем, чтобы обеспечить проникновение стабилизирующего реагента для РНК в толщу ткани. Быстро замороженные срезы хранили в морозильной камере при температуре -80°C.

Образцы для ПК-исследования количественно оценивали с применением способа на основе осаждения белка и LC-MS/MS-анализа. Перед анализом размороженные образцы ткани взвешивали и гомогенизировали с последующим добавлением воды со степенью очистки для HPLC, используя Omni-Prep Bead Ruptor (Omni Inc., Кеннесо, Джорджия, США) при 4°C. Образцы гомогенатов плазмы крови и ткани подвергали экстрагированию с использованием осаждения белков ацетонитрилом, подкисленным 0,1% муравьиной кислотой, содержащей внутренних(-ие) стандарт(-ы). Образцы смешивали и центрифугировали при 4000 об/мин. при 4°C в течение 30 мин для удаления осажденных белков и супернатант соответственно разбавляли водой со степенью очистки для HPLC в 96-луночном планшете. Иллюстративные аликвоты гомогенатов плазмы крови и тканей анализировали в отношении тестируемого соединения посредством LC-MS/MS с использованием Waters Xevo TQ-S (Waters Xevo, Элстри, Великобритания) против калибровочных кривых, построенных по стандарту, совместимому с матрицей, и стандартов контроля качества. Стандарты получали путем внесения аликвот с известной концентрацией гомогенатов контрольной плазмы крови и тканей с тестируемым соединением и экстрагирования согласно описанному для экспериментальных образцов. Экстрагирование РНК и ПЦР в режиме реального времени для анализа экспрессии гена NQO1 при PD-исследованиях in-vivo проводили согласно описанному ниже. Общую РНК выделяли с использованием набора для выделения РНК RNeasy plus mini (Qiagen) или набора Mouse RiboPure™-Blood RNA Isolation Kit (ThermoFisher Scientific) в соответствии с инструкциями производителя и количественно оценивали с использованием прибора Agilent RNA 6000 Nano. ПЦР в режиме реального времени проводили с использованием термоциклера C-1000 (Bio-Rad) с использованием крысиного бета-актина в качестве внутреннего контроля. Амплифицировали cDNA с использованием праймера, специфического для NQO1/Nqo1, с использованием универсального мастер-микса (Applied Biosystems). Наборы праймеров/зондов, используемые для амплификации cDNA, получали в анализах TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems). Сравнительную СТ-методику (ΔΔСТ) относительного количественного расчета использовали для расчета относительного уровня mRNA гена-мишени NQO1 согласно описанному в пособии Applied Biosystems Chemistry Guide. Данные выражали в виде повышения количества mRNA гена-мишени по сравнению с контролем-носителем, обработанным в соответствии с каждым типом ткани.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция для активации Nrf2, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (IC) или формулы (IF) или его фармацевтически приемлемой соли и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ



где R^1 выбран из C_{1-4} алкилен- R^{11} и 4-, 5- или 6-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом N, где указанный гетероцикл замещен одним заместителем, выбранными из $-C(O)-R^{12}$ и SO_2-R^{13} ;

R^2 выбран из водорода, фтора и хлора;

R^3 выбран из водорода, фтора, хлора и брома;

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N, где указанное гетероциклическое кольцо содержит один или два фрагмента $-C(O)-$, присоединенных к атому азота; необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода и азота; необязательно конденсировано с фенильным кольцом;

необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе и необязательно замещено одним заместителем, независимо выбранным из C_{1-4} алкила и OH;

R^6 представляет собой водород;

R^8 представляет собой $C(=O)NR^{8a}R^{8b}$;

R^{8a} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{8b} представляет собой водород, C_{1-6} алкил или C_{3-7} циклоалкил, где C_{1-6} алкильная или C_{3-7} циклоалкильная группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила и циано; или

R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5-, 6- или 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N, где указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним заместителем, выбранным из OH;

R^9 представляет собой метил;

R^{11} выбран из $-C(O)-R^{24}$, $-NR^{26}C(O)-R^{27}$, $-NR^{28}SO_2-R^{29}$ и гетероарила, который представляет собой ароматическое моно- или бициклическое кольцо, содержащее от пяти до десяти кольцевых членов и 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанная гетероарильная группа необязательно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена и C_{1-3} алкокси;

R^{12} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила;

R^{13} выбран из C_{1-4} алкила, C_{3-7} циклоалкила и 5- или 6-членного моноциклического гетероарила, содержащего 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила;

R^{24} представляет собой $NR^{40}R^{41}$;

R^{26} представляет собой водород;

R^{27} представляет собой моно- или бициклический гетероарил, содержащий от пяти до десяти кольцевых членов и 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила;

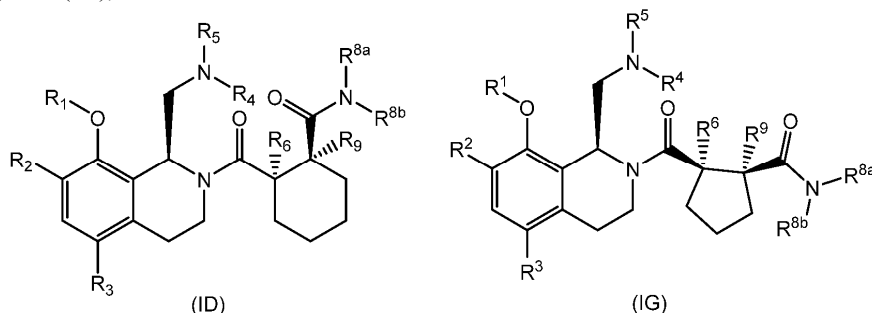
R^{28} представляет собой водород;

R^{29} представляет собой моно- или бициклический гетероарил, содержащий от пяти до десяти кольцевых членов и 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота и кислорода, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила и C_{3-7} циклоалкила;

R^{30} выбран из гидрокси и C_{1-3} алкокси;

R^{40} и R^{41} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее 1 гетероатом N.

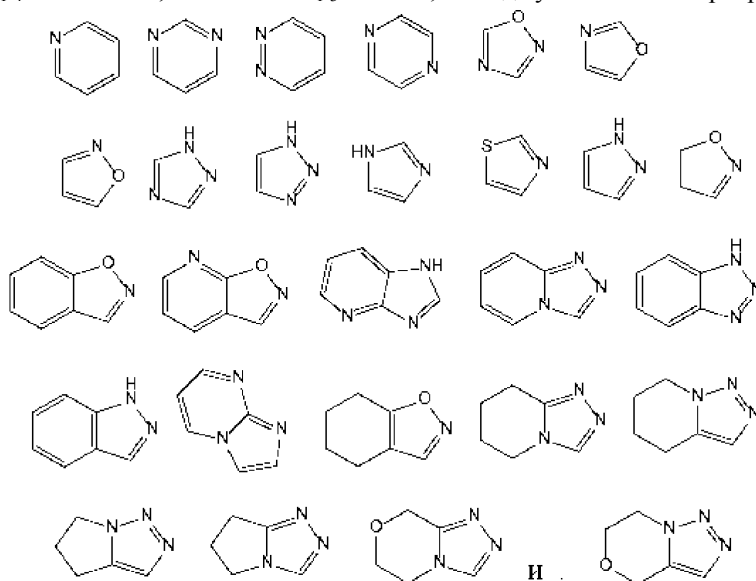
2. Фармацевтическая композиция по п.1, где указанное соединение характеризуется структурной формулой (ID) или (IG), показанной ниже



где R^1 - R^6 , R^{8a} , R^{8b} и R^9 являются такими, как определено в п.1.

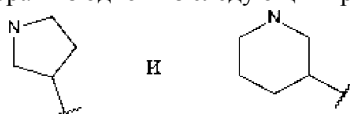
3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где R^1 представляет собой CH_2-R^{11} .


4. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-3, где R^{11} выбран из $-C(O)-R^{24}$, $-NR^{26}C(O)-R^{27}$, $-NR^{28}SO_2-R^{29}$ и гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена и C_{1-3} алкокси; предпочтительно где указанный гетероарил необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, дифторметила, трифторметила, хлора, фтора, циклопропила, метокси, CH_2-R^{30} и $CH_2CH_2-R^{30}$; и/или где указанный гетероарил выбран из пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила, оксазолила, изоксазолила, оксадиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,2,4-триазолила, 1,2,4-оксадиазолила, индазолила, бензотриазолила, бензизоксазолила, изоксазолпиридинила, имидазопиридинила и триазолопиридинила, каждый из которых необязательно замещен одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена и C_{1-3} алкокси; или где указанный гетероарил выбран из



необязательно замещенных одним или двумя заместителями, независимо выбранными из C_{1-4} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{1-4} алкилен- R^{30} , галогена и C_{1-3} алкокси.

5. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, где R^1 представляет собой 4-, 5- или 6-членный гетероцикл, содержащий 1 гетероатом N, где указанный гетероцикл, замещенный одним заместителем, выбранным из $-C(O)-R^{12}$ и SO_2-R^{13} ; предпочтительно представляет собой пиперидинил или пирролидинил, каждый из которых замещен одним заместителем, независимо выбранными из $-C(O)-R^{12}$ и SO_2-R^{13} ; или где указанный гетероцикл выбран из одной из следующих групп:



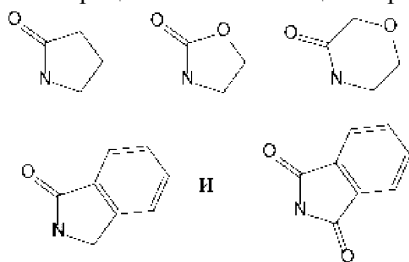
где  представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения и каждая группа замещена одним заместителем, выбранным из $-C(O)-R^{12}$ и SO_2-R^{13} .

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-5, где R^2 представляет собой водород или фтор.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-6, где R^3 представляет собой водород или хлор, например хлор.

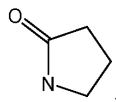
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, где R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, где указанное гетероциклическое кольцо

содержит один или два фрагмента -C(O)-, присоединенных к атому азота;
 необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из кислорода и азота;
 необязательно конденсировано с фенильным кольцом;
 необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе и
 необязательно замещено одним заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила и OH;
 предпочтительно где указанное гетероциклическое кольцо выбрано из одного из следующих:



где насыщенное кольцо гетероциклического фрагмента необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7} циклоалкильной группе и указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним заместителем, независимо выбранным из C_{1-4} алкила и OH; или

более предпочтительно указанное гетероциклическое кольцо представляет собой следующий гетероциклический фрагмент:



где гетероциклический фрагмент необязательно присоединен посредством спиросвязи к циклопропильной группе и необязательно замещен одним метилом.

9. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, где R^8 представляет собой $C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ и, возможно, где R^{8a} представляет собой водород.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, где R^{8b} представляет собой водород, C_{1-4} алкил или C_{3-5} циклоалкил, где C_{1-4} алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, OH, C_{1-3} алкокси, C_{3-7} циклоалкила и циано; предпочтительно где R^{8b} представляет собой C_{1-4} алкил или C_{3-5} циклоалкил, где C_{1-4} алкильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из фтора, OH, C_{1-3} алкокси, C_{3-7} циклоалкила и циано; или более предпочтительно где R^{8b} представляет собой метил.

11. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-8, где R^8 представляет собой $C(=O)NR^{8a}R^{8b}$ и где R^{8a} и R^{8b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4- или 5-членное гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо необязательно замещено одним заместителем, выбранным из OH.

12. Фармацевтическая композиция по п.1, где соединение выбрано из любого из следующего:

- (1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;
- (1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;
- (1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;
- (1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;
- (1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;
- (1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;
- (1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;
- (1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклопентан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид или

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохиолин-2-карбонил)-N,1-диметилциклогексан-1-карбоксамид

или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-12 в терапии.

14. Применение по п.13, где терапия включает лечение заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2; предпочтительно где заболевания или нарушения выбраны из группы, состоящей из хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, COVID-19, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, саркопении, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни

почек, СКД, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, хронической боли, шизофрении, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса и увеита.

