

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490669 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.05.07

(51) Int. Cl. C07D 491/056 (2006.01)
A61K 31/4738 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2021.05.20

(54) НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИОКСОИЗОХИНОЛИНОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 10-2020-0102034

(32) 2020.08.13

(33) KR

(62) 202390310; 2021.05.20

(71) Заявитель:
ХАНМИ ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (KR)

(72) Изобретатель:
Юнг Сеунг Хьюн, Хонг Донг Джин,
Хванг Жи Янг, Ким Сео Хи, Парк
Со Мин, Мах Шин Ми, Ахн Янг Гил
(KR)

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

(57) Настоящее изобретение относится к новым производным соединениям диоксоизохинолинона и их применению. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым производным соединениям диоксоизохинолинона с ингибирующей активностью в отношении EZH1 (энхансер гомолога zeste 1) и/или EZH2 (энхансер гомолога zeste 2), его фармацевтически приемлемым солям, и/или фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения.

A1

202490669

202490669

A1

[Описание]

[Название настоящего изобретения]

НОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ДИОКСОЛОИЗОХИНОЛИНОНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

[ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ]

5 Настоящее изобретение относится к новым производным соединениям диоксоизохинолинона и их применению. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым производным соединениям диоксоизохинолинона с ингибирующей активностью в отношении EZH1 (энхансер гомолога zeste 1) и/или EZH2 (энхансер гомолога zeste 2), их фармацевтически приемлемым солям, и/или фармацевтической
10 композиции, содержащей указанные соединения.

[УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ]

Хромосома динамически управляет репликацией или транскрипцией генов, изменяя свою структуру более высокого порядка за счёт метилирования ДНК, являющегося её составным компонентом, либо за счёт различных добавлений к гистонам
15 (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование, убиквитинирование и т.д.) или удалений этих добавок (гистоны H2A, H2B, H3 и H4).

Как правило, триметилирование четвертого лизина с N-конца гистона H3 (H3K4me3) активирует транскрипцию, а триметилирование 27-го лизина (H3K27me3) ингибирует транскрипцию, при этом добавление метилов и их удаление осуществляют
20 тритораксный комплекс в первом случае и Polycomb Repressive Complex 2 (PRC2) в последнем случае (Cell **2007**, 128, 735-745; Nat. Rev. Cancer **2010**, 10, 669-682).

Установлено, что гены группы polycomb являются генами, контролирующими эмбриогенез у дрозофил и они сохранились у хордовых (Nat. Rev. Genet. **2007**, 8, 9-22). В дрозофилах энхансер белка zeste представляет собой каталитическую субъединицу,
25 ответственную за метилирование H3K27 PRC2, а EZH1 (энхансер гомолога zeste 1 (дрозофилы)) и EZH2 (энхансер гомолога zeste 2 (дрозофилы)) у млекопитающих вместе являются гомологами энхансера zeste дрозофилы (EMBO J. **1997**, 16, 3219-3232; Mamm. Genome. **1999**, 10, 311-314). Домены ферментативной активности (домены SET) белков EZH1 и EZH2 обладают высокой гомологией, и в людях и мышах есть два типа PRC2
30 (PRC2-EZH1 и PRC2-EZH2), при этом EZH1 или EZH2 представляют собой каталитические субъединицы (PRC2-EZH1, PRC2-EZH2) (Mol. Cell **2008**, 32, 491-502; Mol. Cell **2008**, 32, 503-518).

В эмбриональных стволовых клетках (клетки ES) функции EZH1 и EZH2

кооперативно или комплементарно вовлечены в поддержание жизнеспособности клеток ES (Mol. Cell **2008**, 32, 491-502). Сообщается также, что EZH1 и EZH2 совместно участвуют в формировании и поддержании волосяных фолликулов, а также в дифференцировке клеток Меркеля (Genes Dev. **2011**, 25, 485-498; EMBO J. **2013**, 32, 1990-2000; Blood **2011**, 118, 6553-6561; Cell Stem Cell **2012**, 11, 649-662; Cell Stem Cell **2014**, 14, 68-80).

Сообщалось о повышенной экспрессии EZH2 при различных карциномах, включая рак предстательной железы, рак молочной железы, рак желудка, рак легких, рак яичников, рак поджелудочной железы и рак головы и шеи, в некоторых из которых повышенная экспрессия EZH2, как сообщается, коррелирует с неблагоприятным прогнозом (Nature **2002**, 419, 624-629; Proc. Natl. Acad. Sci. USA **2003**, 100, 11606-11611; Asian Pac. J. Cancer Prev. **2012**, 13, 3173-3178; Clin. Cancer Res. **2013**, 19, 6556-6565; Cancer Cell **2010**, 18, 185-197; Hum. Pathol. **2010**, 41, 1205-1209; BMC Cancer **2010**, 10, 524; Cancer **2012**, 118, 2858-2871; Mutat. Res. **2008**, 647, 21-29).

Авторы настоящего изобретения, подтвердив, что новые производные диоксоизохинолинона обладают ингибирующей активностью в отношении EZH1 и/или EZH2, совершили настоящее изобретение.

[Описание настоящего изобретения]

[Техническая проблема]

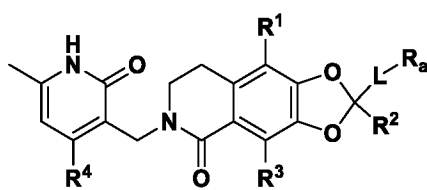
Одной из целей настоящего изобретения является создание новых производных соединений диоксоизохинолинона, обладающих выдающейся ингибирующей активностью в отношении EZH1 и/или EZH2.

Другой целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтической композиции, содержащей указанные выше производные в терапевтически эффективной дозировке.

[Техническое решение]

Согласно настоящему изобретению предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из производных соединений диоксоизохинолинона, имеющих Формулу 1a и их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, гидратов и

30 сольватов:



[Формула 1a]

В Формуле 1a

R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкенил, нитрил, арил, 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, или алифатический гетероцикл, включающий или не включающий ненасыщенные связи в частях 5- или 6-членного кольца, при этом указанное кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S; C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкенил, арил, или 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, или алифатический гетероцикл, включающий или не включающий ненасыщенные связи в частях 5- или 6-членного кольца, при этом указанное кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и оно замещено или не замещено от 1 до 3 групп, независимо выбранных из следующей группы A;

L представляет собой связь или C_{1-6} алкилен;

R_a представляет собой замещенный C_{5-9} -бициклоалкил, и указанный замещенный C_{5-9} бициклоалкил замещен NR^5R^6 , где R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или тио- C_{1-6} алкил;

группа A включает галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5- или 6-членный алифатический гетероцикл, чье кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, при этом указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси и 5- или 6-членный алифатический гетероцикл замещены или не замещены 1-3 группами, независимо выбранными из следующей группы B;

группа B представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5- или 6-членный алифатический гетероцикл, чье кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, при этом указанные C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси и 5- или 6-членный алифатический гетероцикл замещены или не замещены 1-3 группами, независимо выбранными из следующей группы C; и,

группа C представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, или 5- или 6-членный алифатический гетероцикл, чье кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо

выбранных из группы, включающей N, O и S.

В соответствии с ещё одним вариантом осуществления согласно настоящему изобретению предоставляется фармацевтическая композиция и фармацевтическая лекарственная форма для предотвращения или лечения различных вышеперечисленных заболеваний, ассоциированных с EZH1 и/или EZH2, при этом указанная фармацевтическая композиция или лекарственная форма содержит указанные выше соединения в терапевтически эффективной дозировке.

[Преимущество(а) настоящего изобретения]

Производные диоксоизохинолинона, представленные Формулой 1a раскрытые в настоящем изобретении, имеют превосходную ингибирующую активность в отношении EZH1 и/или EZH2, и, соответственно, обладают противораковой активностью в отношении рака, связанного с активностью EZH1, EZH2 или обеими активностями EZH1 и EZH2, и могут быть использованы в качестве терапевтического агента в отношении них.

[Лучший вариант(ы) осуществления настоящего изобретения]

Определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения, приведены ниже. Настоящие определения, если не указано иное, должны применяться к настоящему описанию целиком либо по отдельности, либо как часть терминов, в которые они включены.

Термин 'галоген', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к фтору, хлору, бромю или йоду.

Термин 'гидрокси', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к группе -ОН.

Термин 'алкил', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к насыщенному, линейному или разветвлённому углеводородному радикалу, представленному формулой C_nH_{2n+1} , и, в частности, относится к насыщенному, линейному или разветвлённому углеводородному радикалу, содержащему, соответственно, от 1 до 6, от 1 до 8, и от 1 до 10 или от 1 до 20 атомов углерода. Неограничивающие примеры таких радикалов включают радикалы метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, неопентил, н-гексил, гептил и октил. Например, термин 'C₁₋₆ алкил', если не указано иное, относится к линейному или разветвлённому углеводородному остатку, имеющему от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры таких радикалов включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил и н-гексил.

Термин 'алкенил', используемый в настоящем описании, если не указано иное,

относится к моновалентной группе, полученной из ненасыщенного линейного или разветвлённого углеводородного остатка, содержащего по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод, в частности, ненасыщенную линейную или разветвлённую моновалентную группу, содержащую, соответственно, от 2 до 6, от 2 до 8, и от 2 до 10 или от 2 до 20 атомов углерода. Неограничивающие примеры из этих остатков включают радикалы этенил, пропенил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил и октенил.

Термин 'алкинил', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к моновалентной группе, полученной из ненасыщенного линейного или разветвлённого углеводородного остатка, содержащего по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод.

Термин 'алкокси', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к кислородному радикалу, представленному формулой OC_nH_{2n+1} и содержащему моновалентную группу полученную из насыщенного линейного или разветвлённого углеводородного остатка, содержащего, соответственно, от 1 до 6, от 1 до 8, и от 1 до 10 или от 1 до 20 атомов углерода. Например, 'C₁₋₆ алкокси', если не указано иное, относится к кислородному радикалу, содержащему линейный или разветвлённый углеводородный остаток с количеством атомов углерода от 1 до 6. Неограничивающие примеры включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, пентокси и гексокси и т.д.

Термин 'циклоалкил', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к моновалентной группе, полученной из насыщенному моноциклической или частично ненасыщенному единичному кольцу соединения с карбоциклическим кольцом. Например, термин 'C₃₋₇ циклоалкил', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к моноциклической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной функциональной группе, содержащей количество атомов углерода от 3 до 7. Неограничивающие примеры насыщенного циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил и т.д.

Термин 'гетероциклил', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к от 3- до 7-членной моноциклической моновалентной группе, содержащей от 1 до 3 гетероатомов или функциональных групп, выбранных из N, O, S, SO и SO₂. Неограничивающие примеры включают оксетан-3-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидро-2H-пиран-4-ил, тетрагидро-2H-пиран-3-ил, оксепан-4-ил, оксепан-3-ил, пиперидин-1-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, пиперазин-1-ил, морфолин-4-ил, тиоморфолин-4-ил, 1,1-диоксид тиоморфолин-4-ил, пирролидин-1-ил, пирролидин-3-ил,

азетидин-1-ил, азетидин-3-ил, азиридин-1-ил, азепан-1-ил, азепан-3-ил и азепан-4-ил.

Термин 'арил', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к моно- или полициклической карбоциклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере конденсированное или неконденсированное ароматическое
5 кольцо, и неограничивающие примеры арилов включают фенил, нафтил, тетрагидронафтил, инденил и антраценил и т.д.

Термин 'гетероарил', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к моноциклической или бициклической или более, от 5 до 12-членной, предпочтительно от 5 до 7-членной ароматической группе, содержащей по меньшей мере
10 1, например, от 1 до 4, и предпочтительно от 1 до 3 гетероатомов, выбранных среди O, N и S. Неограничивающие примеры моноциклического гетероарила включают тиазолил, оксазолил, тиофенил, фуранил, пирролил, имидазолил, изоксазолил, пиразолил, триазолил, тиadiaзолил, тетразолил, охатиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиазинил и похожие на них группы. Неограничивающие примеры
15 бициклического гетероарила включают индолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензизоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, хинолинил, изохинолинил, пуринил, пуропиридинил и похожие на них группы.

Термин 'C₅₋₉ бициклоалкил', используемый в настоящем описании, если не указано
20 иное, относится к группе, полученной из алифатического углеводородного соединения, при этом два циклоалкильных кольца имеют два общих атома, и могут предпочтительно включать бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[3.2.1]октил, бицикло[2.2.2]октил, бицикло[3.2.2]нонанил, бицикло[3.3.1]нонанил, или бицикло[3.3.2]деканил, при этом все их них могут быть замещены или не замещены, но не
25 ограничиваются ими.

Термин 'оптический изомер' или 'энантиомер', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к паре стереоизомеров, которые являются не накладывающимися зеркальными отображениями друг друга, и в частности, смесь стереоизомер может представлять собой смесь стереоизомеров соединения, содержащего
30 асимметрический атом углерода. Более конкретно, указанное соединение, содержащее асимметрический атом углерода может представлять собой соединение, содержащее структуру Формулы 1a. В то же время, смесь 1:1 пары энантиомеров называется "рацемической" смесью.

Термин 'асимметрический атом углерода', используемый в настоящем описании,

если не указано иное, относится к случаю, когда атом углерода в молекуле связан к четырем различным типами атомов, групп или атомов, или функциональных групп. Соединение, содержащее такие асимметрические атомы углерода, обладает хирально-оптическими свойствами или свойствами оптического изомера.

5 Термин 'энантиомерный избыток(ки)', используемый в настоящем описании, если не указано иное, обычно относится ко всем увеличениям в соотношении энантиомеров, включающим не только энантиомерный избыток в отношении рацемической смеси, но также случаи, когда соотношение энантиомеров (в рацемической смеси) представляет собой не 1:1, где соотношение одного энантиомера больше, чем соотношение другого. В
10 частности, энантиомерный избыток может быть с оптической чистотой ("°") по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 96%, по меньшей мере 97%, по меньшей мере 98% или по меньшей мере 99%.

Термин 'активность фермента EZH1 и/или EZH2', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к активности фермента, который вводит
15 метильную группу 27-й лизин гистона H3, имеющейся у EZH1 и/или EZH2, и 'повышенная экспрессия EZH1 и/или EZH2' означает, что уровень экспрессии белка EZH1 и/или белка EZH2 повышен посредством повышения активности транскрипции гена, промотирования трансляции гена, ингибирования деградации белка или повышения стабильности белка и т.д.

20 Термин 'EZH1 и/или EZH2 содержит мутацию', используемый в настоящем описании, если не указано иное, относится к наличию мутаций в основной последовательности и/или последовательности аминокислот EZH1 и/или EZH2. Примеры включают соматические мутации (Y641F, Y641N, Y641S, Y641C, A677G и A687V) в 641-м тирозине, 677-м аланине и 687-м аланине EZH2.

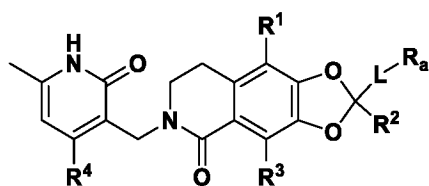
25 Настоящее изобретение будет разъяснено более подробно ниже.

Настоящее изобретение относится новым производным соединениям диоксоизохинолинона и их применению. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым производным соединениям диоксоизохинолинона с ингибирующей активностью в отношении EZH1 (энхансер гомолога zeste 1) и/или EZH2 (энхансер
30 гомолога zeste 2), их фармацевтически приемлемым солям, и/или фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения.

В частности, в одном варианте осуществления согласно настоящему изобретению предложено соединение, выбранное среди производных диоксоизохинолинона следующей Формула 1a и их фармацевтически приемлемых солей, оптических изомеров, гидратов и

СОЛЬВАТОВ:

[Формула 1a]



В Формуле 1a,

5 R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкенил, нитрил, арил, 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, или алифатический гетероцикл, включающий или не
10 включающий ненасыщенные связи в частях 5- или 6-членного кольца, при этом указанное кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S;

C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкенил, арил, или 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, или алифатический гетероцикл, включающий или не
15 включающий ненасыщенные связи в частях 5- или 6-членного кольца, при этом указанное кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и оно замещено или не замещено 1-3 группами, независимо выбранными из следующей группы A;

L представляет собой связь или C_{1-6} алкилен;

20 R_a представляет собой замещенный C_{5-9} бициклоалкил, и указанный замещенный C_{5-9} бициклоалкил замещен NR^5R^6 , где R^5 и R^6 каждый независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

25 R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или тио- C_{1-6} алкил;

группа A включает галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5- или 6-членный алифатический гетероцикл, чье кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо
выбранных из группы, включающей N, O и S, при этом C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси и 5- или 6-членный алифатический гетероцикл замещены или не замещены 1-3 группами,
30 независимо выбранными из следующей группы B;

группа В включает галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, 5- или 6-членный алифатический гетероцикл, чье кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, при этом C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси и 5- или 6-членный алифатический гетероцикл замещены или не замещены 1-3 группами, независимо выбранными из следующей группы С; и,

группа С включает галоген, C₁₋₆ алкил, или 5- или 6-членный алифатический гетероцикл, чье кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S.

Предпочтительно, соединение, выбранное из группы, состоящей из производных соединений диоксоизохинолинона Формулы 1a настоящего изобретения, и его фармацевтически приемлемая соль, оптический изомер, гидрат и сольват может представлять собой соединение, в котором R_a представляет собой бицикло[2.2.2]октил, и более предпочтительно, бицикло[2.2.2]октил может замещен группой NR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ каждый независимо представляет собой H или C₁₋₆ алкил.

Предпочтительно, соединение, выбранное из группы, состоящей из производных соединений диоксоизохинолинона Формулы 1a настоящего изобретения, и его фармацевтически приемлемая соль, оптический изомер, гидрат и сольват может представлять собой соединение, в котором R¹ представляет собой H, галоген, C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкенил, C₂₋₃ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил или C₃₋₅ циклоалкенил.

Предпочтительно, соединение, выбранное из группы, состоящей из производных соединений диоксоизохинолинона Формулы 1a настоящего изобретения, и его фармацевтически приемлемая соль, оптический изомер, гидрат и сольват может представлять собой соединение, в котором R² представляет собой метил.

Предпочтительно, соединение, выбранное из группы, состоящей из производных соединений диоксоизохинолинона Формулы 1a настоящего изобретения, и его фармацевтически приемлемая соль, оптический изомер, гидрат и сольват может представлять собой соединение, в котором R³ представляет собой метил или галоген.

Предпочтительно, соединение, выбранное из группы, состоящей из производных соединений диоксоизохинолинона Формулы 1a настоящего изобретения, и его фармацевтически приемлемая соль, оптический изомер, гидрат и сольват может представлять собой соединение, в котором R⁴ представляет собой метил, пропил, метокси или тиометил.

Дополнительные предпочтительные примеры соединения Формулы 1a согласно

настоящему изобретению включают следующие соединения, но не ограничиваются ими:

9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

5 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А;

10 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В;

9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

15 9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А;

9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В;

20 9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

25 9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А;

9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В;

30 9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-

g]изохинолин-5(6H)-он изомер А;

9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В;

5 9-циклопропил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

9-циклопентил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-9-винил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-этил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-9-(проп-1-ен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-изопропил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-ethyl-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-

g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А;

5 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В;

2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-
10 5(6H)-он;

2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-6-((6-метил-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

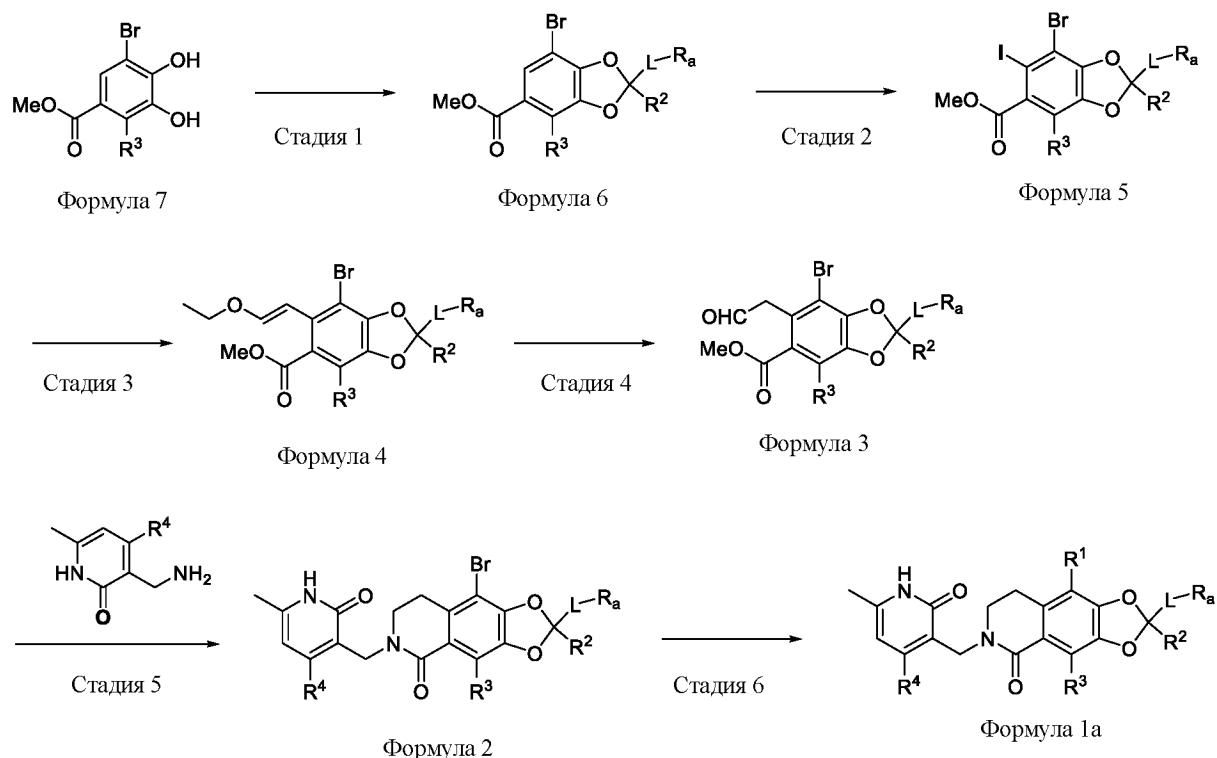
4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

4,9-дихлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он; и

20 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он.

В настоящем изобретении, поскольку не существует конкретного ограничения на способ получения соединений, представленных Формулой 1а, указанное соединение
25 может быть, например, синтезировано с использованием способа получения, представленного Формулой реакции 1 или Формулой реакции 2, приведенными ниже:

[Формула реакции 1]



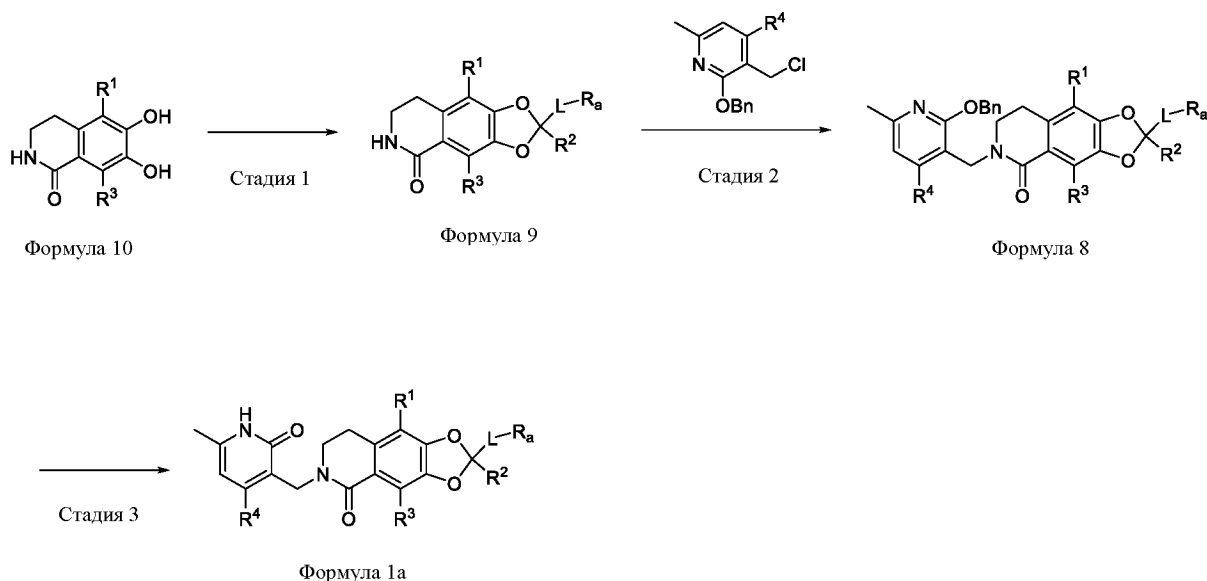
В Формуле реакции 1 выше, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R_a представляют собой радикалы, описанные для Формулы 1a.

- 5 В Формуле реакции 1, реакция кетализации на стадии 1 может быть проведена в условиях, изложенных в следующей литературе (Ming Li и др., *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8658-8660). Это процесс, в котором соединение Формулы 7 перемешивают в течение от 1 до 24 ч с нагреванием в инертной атмосфере с использованием эквивалента или избытка производного ацетилена и от 0,01 до 0,03 эквивалентных частей катализатора Ru, в
- 10 результате чего получают соединение химической формулы 6. Реакция йодирования на стадии 2 представляет собой процесс, в котором йод и эквивалент или избыток трифторацетата серебра перемешивают в течение от 1 до 24 ч при комнатной температуре в реакционно инертном растворителе, в результате чего получают соединение Формулы 5. Реакция Сузуки-Мияура на стадии 3 представляет собой процесс, в котором эквивалент
- 15 или избыток (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан и от 0,01 до 0,3 эквивалентов катализатора Pd перемешивают в течение от 1 до 24 ч с нагреванием, в результате чего получают соединение Формулы 4. Реакция восстановления на стадии 4 представляет собой процесс перемешивания в течение от 0,5 до 24 ч в реакционно инертном растворителе и в присутствии кислоты при охлаждении, в результате чего
- 20 получают соединение Формулы 3. Реакция циклизации на стадии 5 представляет собой процесс, в котором эквивалент или избыток аминоалкила и борогидрида в реакционно

инертном растворителе перемешивают в течение от 1 до 72 ч при комнатной температуре, в результате чего получают соединение Формулы 2. Реакция Сузуки-Мияура на стадии 6 представляет собой процесс, в котором эквивалент или избыток бороновой кислоты или пинаколового эфира бороновой кислоты и от 0,01 до 0,3 эквивалентов катализатора Pd

5 перемешивают в течение от 1 до 24 ч с нагреванием, в результате чего получают соединение Формулы 1а.

[Формула реакции 2]



В Формуле реакции 2, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R_a такие же как описано для Формулы 1а.

10 В Формуле реакции 2, стадия 1 представляет собой процесс, в котором соединение Формулы 9 получают с использованием такого же способа, как на стадии 1 Формулы реакции 2. Реакция конденсации на стадии 2 представляет собой процесс, в котором эквивалент или избыток алкилгалогенида и соли, такой как трет-бутоксид калия в реакционно инертном растворителе перемешивают при охлаждении в течение от 1 до 24 ч,

15 в результате чего получают соединение Формулы 8. Реакция удаления защиты на стадии 3 представляет собой процесс, в котором соединение Формулы 8, которое содержит бензильную группу, перемешивают с катализатором Pd в реакционно инертном растворителе в атмосфере водорода в течение от 0,5 до 24 ч, в результате чего получают соединение Формулы 1а.

20 Соединения согласно настоящему изобретению могут также образовывать фармацевтически приемлемую соль. Особых ограничений на такие фармацевтически приемлемые соли не существует, если речь идет о кислотах, образующих нетоксичные соли присоединения кислот, содержащие фармацевтически приемлемые анионы. Примеры включают соли присоединения кислот, образованные неорганическими

кислотами, такими как хлороводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, бромистоводородная кислота и йодистоводородная кислота; органическими карбоновыми кислотами, такими как винная кислота, муравьиная кислота, лимонная кислота, уксусная кислота, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота, глюконовая кислота, бензойная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота и малеиновая кислота; и сульфоновые кислоты, такие как метансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота и нафталинсульфоновая кислота.

В то же время, соединения согласно настоящему изобретению, представленные Формулой 1a, могут иметь асимметрические центры углерода, и могут, таким образом, существовать в форме различных энантиомеров. В частности, соединения, представленные Формулой 1a, могут существовать в форме всех оптических изомеров, и R или S энантиомеров, рацемических смесей, смесей диастереомеров или индивидуальных диастереомеров, и все такие изомеры и их смеси включены в объём настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение включает применение рацемической смеси, одной или более энантиомерных форм или их смеси, и может включать способы выделения или процессы получения изомеров, известные в данной области техники.

Дополнительно сольватные и гидратные формулы Формулы 1a включены в объём настоящего изобретения.

В других примерах настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, которая содержит соединение, выбранное среди соединения Формулы 1a и его фармацевтически приемлемой соли в терапевтически эффективной дозировке.

Соединение, представленное Формулой 1a, содержащееся в указанной фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению, ингибирует активность EZH1 и/или EZH2, и поэтому указанная фармацевтическая композиция согласно настоящему изобретению применима в предотвращении или лечении различных заболеваний, ассоциированных с ними.

Согласно другому примеру настоящего изобретения, указанная фармацевтическая композиция представляет собой фармацевтическую композицию для предотвращения или лечения рака или опухоли, которую возможно лечить посредством ингибирования активности фермента EZH1 и/или EZH2.

Согласно ещё одному примеру настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая лекарственная форма, содержащая указанную выше фармацевтическую композицию.

Фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению может быть в форме различных форм для перорального введения, таких как пилюли, таблетки, порошки, капсулы, сиропы или эмульсии, или может быть в формах для введения, отличных от орального, такие как внутримышечная, внутривенная или подкожная
5 инъекция. В предпочтительном варианте она может быть в форме для перорального введения.

Кроме того, указанная фармацевтическая композиция может быть изготовлена в виде лекарственной формы с использованием обычных методов, добавляя, в дополнение к активному ингредиенту, обычные нетоксичные и фармацевтически приемлемые добавки,
10 в частности по меньшей мере выбранные из группы, включающей носители, армирующие агенты и вспомогательные вещества.

Вспомогательные вещества, которые могут использоваться в указанной фармацевтической лекарственной форма согласно настоящему изобретению могут включать подсластители, связующие, растворяющие агенты, солюбилизаторы,
15 увлажняющие агенты, эмульгаторы, изотонические агенты, адсорбенты, разрыхлители, антиоксиданты, консерванты, смазывающие вещества, наполнители и ароматические вещества, но не ограничиваются ими,. Например, в качестве вспомогательных веществ могут использоваться лактоза, декстроза, сахароза, маннитол, сорбит, целлюлоза, глицин, кремнезём, алюмосиликат магния, крахмал, желатин, трагакант камедь, альгиновая
20 кислота, альгинат натрия, метилцеллюлоза, натрия карбоксиметилцеллюлоза, вода, этанол, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон, хлорид натрия, хлорид кальция, апельсиновая эссенция, клубничная эссенция и ваниль и т.д.

В случае, когда фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению представлена в форме для перорального введения, неограничивающие
25 примеры носителей, которые могут использоваться, включают целлюлозу, силикат кальция, кукурузный крахмал, лактозу, сахарозу, декстрозу, фосфат кальция, стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция, желатин и тальк.

В случае, когда фармацевтическая лекарственная форма согласно настоящему изобретению представлена в форме инъекции, неограничивающие примеры носителя
30 могут включать воду, физиологический раствор, водный раствор глюкозы, водные растворы похожих сахаров, спирт, гликоль, эфир, масло, жирную кислоту, эфир жирной кислоты и глицерид.

Для применения соединения согласно настоящему изобретению в качестве лекарственного средства, последнее готовят в форме фармацевтической лекарственной

форме, которая содержит, в дополнение к активному ингредиенту для орального введения или введения, не являющегося оральным, фармацевтически подходящие инертные вещества органических или неорганических носителей, например, воду, желатин, гумми-арабик, лактозу, крахмал, растительные масла, полиалкиленгликоль и т.д.

5 Фармацевтическая лекарственная форма может существовать в твердой форме, например, в виде таблеток, покрытых сахаром таблеток, суппозиториях или капсул, или в жидкой форме, например, в форме жидкости, суспензии или эмульсии. Кроме того, она может, необязательно, содержать дополнительные вещества, например, консерванты, стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, осморегулирующие соли или
10 буферные агенты.

В частности, для не перорального введения предпочтительны жидкости для инъекций или суспензии.

В качестве системы-носителя могут использоваться поверхностно-активные вещества в качестве дополнительных агентов, например, соли желчных кислот, животные
15 или растительные фосфолипиды, их смеси, липосомы и их компоненты.

Для перорального введения пригодны таблетки, покрытые сахаром таблетки или капсулы, которые содержат тальк и/или углеводородные носители или связующие, например, лактозу или кукурузный или картофельный крахмал. Кроме того, введение также возможно в жидкой форме, например, в форме сока с добавленными
20 подсластителями.

Дозировка соединения Формулы 1a настоящего изобретения для введения человеку находится предпочтительно в диапазоне от 0,1 мг в сутки до 2,000 мг в сутки для взрослого пациента весом 70 кг. Это соединение согласно настоящему изобретению может быть введено раз в сутки или разделено между несколькими введениями.
25 Поскольку дозировка введения может варьироваться в зависимости от состояния здоровья, возраста, массы тела, пола, формы введения и тяжести заболевания пациента, поэтому объем настоящего изобретения не ограничен дозировкой введения, представленной выше.

В соответствии с ещё одним примером настоящего изобретения обеспечивается
30 применение соединения, выбранных среди производных соединений диоксоизохинолинона Формулы 1a, и его фармацевтически приемлемой соли, энантиомера, гидрата и сольвата для лечения рака или опухоли.

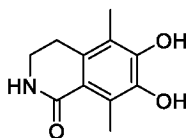
Далее настоящее изобретение будет описано более подробно со ссылками на примеры и варианты осуществления. Они предназначены только для иллюстрации

настоящего изобретения, и объём настоящего изобретения не ограничивается ими.

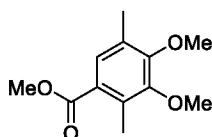
Варианты осуществления

Примеры синтеза промежуточных соединений

[Промежуточное соединение 1] 6,7-дигидрокси-5,8-диметил-3,4-
5 дигидроизохинолин-1(2H)-он

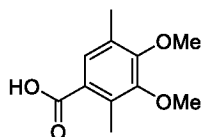


Стадия 1. Получение метил-3,4-диметокси-2,5-диметилбензоата



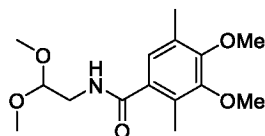
Метил 3,4-дигидрокси-2,5-диметилбензоат (1,97 г, 10,0 ммоль), карбонат калия
10 (6,94 г, 50,2 ммоль) и йодометан (1,88 мл, 30,1 ммоль) последовательно добавляли к
ацетону (20 мл), и реакционную смесь взбалтывали в течение 24 ч при комнатной
температуре. Продукт реакции разбавляли этилацетатом и водой, и органический слой
экстрагировали. Экстрагированный органический слой сушили с использованием
безводного сульфата натрия, затем перегоняли под вакуумом. Продукт использовали без
15 дополнительной очистки.

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



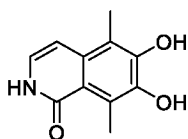
Метил 3,4-диметокси-2,5-диметилбензоат (2,25 г, 10,4 ммоль), синтезированный на
[Стадии 1], приведённой выше, и гидроксид натрия (1,2 г, 30,1 ммоль) добавляли к смеси
20 метанол/вода (1/1, 50 мл) и реакционный раствор нагревали с обратным холодильником в
течение 12 ч при 100°C. Реакционный раствор охлаждали до 0°C, затем раствор 6,0 N
хлороводородной кислоты использовали для закисления до примерно pH 1. Полученное
твёрдое вещество перемешивали при охлаждении в течение 1 ч и затем собирали,
промывали водой и сушили, в результате чего получали соединение, указанное в названии
25 (2,06 г).

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



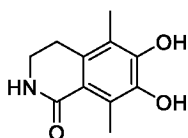
3,4-диметокси-2,5-диметилбензойную кислоту (2,06 г, 9,8 ммоль), синтезированную на [Стадии 2], приведённой выше, добавляли к N,N-диметилформамиду (20 мл), затем последовательно добавляли 1-гидроксибензотриазол (1,72 г, 12,7 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (2,44 г, 12,7 ммоль) и триэтиламин (1,78 мл, 12,7 ммоль) перед встряхиванием в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Смесь аминокетальдегид диметил ацетала (1,38 мл, 12,7 ммоль) и триэтиламина (1,78 мл, 12,7 ммоль) добавляли по каплям в течение примерно 5 минут, и указанную смесь взбалтывали в течение 12 ч при комнатной температуре. Продукт реакции разбавляли дихлорметаном и водой, и органический слой экстрагировали. Экстрагированный органический слой промывали водой и соленой водой и сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем перегоняли в вакууме, в результате чего получали соединение, указанное в названии, которое использовали без дополнительной очистки.

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



N-(2,2-диметоксиэтил)-3,4-диметокси-2,5-диметилбензамид (2,9 г, 9,8 ммоль), синтезированный на [Стадии 3], приведённой выше, добавляли к концентрированной серной кислоте (15 мл), и реакционный раствор взбалтывали в течение 24 ч при 60°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в воду со льдом и взбалтывали в течение 30 минут. Полученное твёрдое вещество собирали фильтрацией, промывали избытком воды и сушили, в результате чего получали соединение, указанное в названии, которое использовали без дальнейшей очистки.

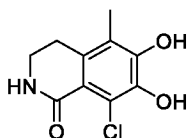
Стадия 5. Получение 6,7-дигидрокси-5,8-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-(2H)-она



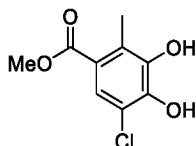
6,7-дигидрокси-5,8-диметилизохинолин-1-(2H)-он (1,8 г, 8,8 ммоль), синтезированный на [Стадии 4], приведённой выше, и 10% палладий/углерод (885 мг) добавляли к смеси метанол/этанол (1/1, 36 мл), и устанавливали баллон с водородом.

Реакционный раствор нагревали до 60°C, взбалтывали в течение 48 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали на целите и отгоняли под вакуумом. Дихлорметан добавляли к остатку и перемешивали. Полученное твёрдое вещество собирали фильтрацией, промывали дихлорметаном, затем сушили, в результате чего
5 получали соединение, указанное в названии (776 мг).

[Промежуточное соединение 2] 8-хлор-6,7-дигидрокси-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



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

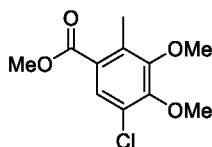


10

Метил 3,4-дигидрокси-2-метилбензоат (2,0 г, 11,0 ммоль) растворяли в этилацетат (44 мл), и добавляли N-хлорсукцинимид (2,2 г, 16,5 ммоль). Реакционный раствор взбалтывали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем добавляли п-анизол (1,2 мл, 11,0 ммоль). Через 15 минут дополнительного взбалтывания, продукт реакции разбавляли
15 этилацетатом и водой, и органический слой экстрагировали. Полученный органический слой сушили с использованием сульфата натрия и отгоняли под вакуумом. Дихлорметан (5 мл) добавляли к остатку и взбалтывали в течение 30 минут. Полученное твёрдое вещество собирали фильтрацией, затем промывали дихлорметаном, в результате чего получали соединение, указанное в названии (1,1 г).

20

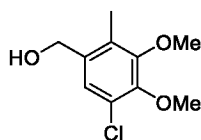
Стадия 1. Получение метил-5-хлор-3,4-диметокси-2-метилбензоата



25

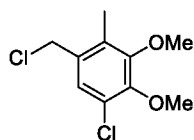
Соединение, указанное в названии, получали (2,6 г) путём осуществления той же реакции, что и на [Стадии 2] [Промежуточного соединения 1], за исключением того, что вместо метил 3,4-дигидрокси-2,5-диметилбензоата использовали метил 5-хлор-3,4-дигидрокси-2-метилбензоат, полученный на [Стадии 1], приведённой выше (2,3 г, 10,6 ммоль).

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



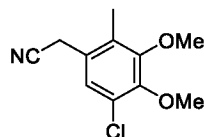
Метил 5-хлор-3,4-диметокси-2-метилбензоат (2,6 г, 10,63 ммоль), синтезированный на [Стадии 2], приведённой выше, растворяли в тетрагидрофуране (26 мл) и продували аргоном, затем охлаждали до 0°C. Алюмогидрид лития (403 мг, 10,63 ммоль) добавляли к реакционному раствору, затем взбалтывали в течение 1 ч при комнатной температуре. Продукт реакции охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли избыток воды и 15% раствор гидроксида натрия (2,5 мл). После двух часов взбалтывания при комнатной температуре осуществляли фильтрацию на целите. Остаток экстрагировали этилацетатом, сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем отгоняли под вакуумом, в результате чего получали соединение, указанное в названии (2,3 г), которое использовали без дополнительной очистки.

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



(5-Хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)метанол (2,1 г, 9,69 ммоль), синтезированный на [Стадии 3], приведённой выше, растворяли в этилацетате (50 мл), затем охлаждали до 0°C. Тионил хлорид (1,1 мл, 14,53 ммоль) добавляли по каплям к реакционному раствору, который взбалтывали в течение 1 ч при 0°C. К продукту реакции по каплям добавляли избыток воды, затем осуществляли экстракцию с использованием этилацетата. Полученный органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем отгоняли под вакуумом, в результате чего получали соединение, указанное в названии (2,3 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

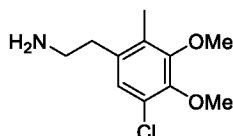
Стадия 5. Получение 2-(5-хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)ацетонитрила



1-Хлор-5-(хлорметил)-2,3-диметокси-4-метилбензол (2,3 г, 9,78 ммоль), синтезированный на [Стадии 4], приведённой выше, растворяли в диметилсульфоксиде (23 мл), после чего при комнатной температуре добавляли цианид натрия (576 мг, 11,74 ммоль). После встряхивания реакционного раствора в течение 2 ч при комнатной температуре к продукту реакции по каплям добавляли избыток воды, которую затем

экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем отгоняли под вакуумом, в результате чего получали соединение, указанное в названии (2,2 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

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

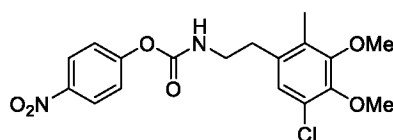


5

2-(5-Хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)ацетонитрил (2,2 г, 9,75 ммоль), синтезированный на [Стадии 5], приведённой выше, и избыток никеля Ренея растворяли в этилацетате (45 мл), и устанавливали баллон с водородом. Реакционный раствор взбалтывали в течение 18 ч при комнатной температуре, отфильтровывали на целите и отгоняли под вакуумом, в результате чего получали соединение, указанное в названии (2,0 г), которое использовали без дополнительной фильтрации.

10

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



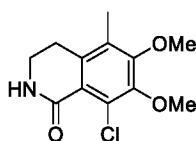
15

2-(5-Хлор-3,4-диметокси-2-метилфенил)этан-1-амин, синтезированный на [Стадии 6], приведённой выше, (2,0 г, 8,71 ммоль) и карбонат натрия (2,77 г, 26,12 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (40 мл) и добавляли 4-нитрофенилхлороформиат (2,63 г, 13,06 ммоль). После встряхивания реакционного раствора в течение 18 ч при комнатной температуре, к продукту реакции по каплям добавляли избыток воды, который затем экстрагировали дихлорметаном. Полученный органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем отгоняли под вакуумом. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (3,0 г).

20

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

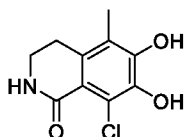
25



4-Нитрофенил(5-хлор-3,4-диметокси-2-метилэтоксифенил)карбамат (3,0 г, 7,60 ммоль), синтезированный на [Стадии 7], приведённой выше, растворяли в 1,2-дихлорэтано

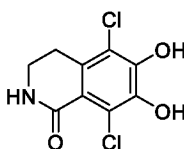
(50 мл), затем охлаждали до 0°C. Трифлатную кислоту (7,3 мл, 81,1 ммоль) медленно добавляли по каплям к реакционному раствору, затем взбалтывали в течение 2 ч при 70°C. После охлаждения продукта реакции до комнатной температуры, его медленно добавляли по каплям к избытку воды со льдом, затем взбалтывали в течение 1 ч до тех пор, пока не растаял лёд. Органический слой, полученный посредством экстракции дихлорметаном, 5 нейтрализовали с использованием водного раствора 2N гидроксида натрия. Органический слой сушили с использованием сульфата натрия и отгоняли под вакуумом. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (1,6 г).

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



8-хлор-6,7-диметокси-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (1,6 г, 6,14 ммоль), синтезированный на [Стадии 8], приведённой выше, добавляли к дихлорметану 15 (20 мл) в атмосфере азота, и реакционный раствор охлаждали до 0°C. Добавляли трибромид бора (1,3 мл, 13,51 ммоль), затем медленно доводили до комнатной температуры и взбалтывали в течение 12 ч. К реакционному раствору добавляли воду со льдом, и образовавшееся твёрдое вещество взбалтывали в течение 1 ч и собирали 20 фильтрацией, затем промывали избытком воды и дихлорметана и сушили, в результате чего получали соединение, указанное в названии (1,2 г).

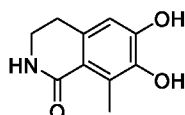
[Промежуточное соединение 3] 5,8-дихлор-6,7-дигидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он



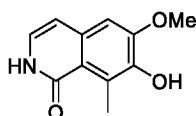
25 3,4-Дигидробензойную кислоту (10,0 г, 64,88 ммоль) добавляли к уксусной кислоте (44 мл), а затем добавляли сульфурил хлорид (12,6 мл, 155,72 ммоль). Реакционный раствор нагревали до 50°C и взбалтывали в течение 14 ч. Реакционный раствор доводили до 0°C, и полученное твёрдое вещество отфильтровали и перекристаллизовывали с использованием растворителя этилацетат/гексан, в результате чего получали 2,5-дихлор-30 3,4-дигидробензойную кислоту (4,2 г).

Соединение, указанное в названии (55 мг) получали посредством повторения [Стадии 9] [Промежуточного соединения 2], за исключением того, что на [Стадии 2] [Промежуточного соединения 2], синтезированную 2,5-дихлор-3,4-дигидробензойную кислоту (4,2 г, 18,92 ммоль), приведённую выше, использовали вместо метил 3,4-дигидрокси-2-метилбензоата.

[Промежуточное соединение 4] 6,7-дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-он

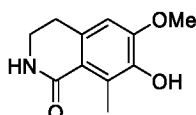


10 Стадия 1. Получение 7-гидрокси-6-метокси-8-метилизохиолин-1(2H)-она



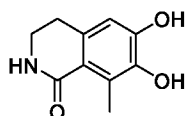
Соединение, указанное в названии (5,7 г) получали посредством повторения [Стадия 4] [Промежуточного соединения 1], за исключением того, что на [Стадии 1] [Промежуточного соединения 1], метил 3,4-дигидрокси-2-метилбензоат использовали вместо метил 3,4-дигидрокси-2,5-диметилбензоата.

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



Соединение, указанное в названии (3.39 г) получали путём повторения способа [Промежуточного соединения 1], за исключением того, что на [Стадии 5] [Промежуточного соединения 1], 7-гидрокси-6-метокси-8-метилизохиолин-1(2H)-он, синтезированный на [Стадии 1], приведённой выше, использовали вместо 6,7-дигидрокси-5,8-диметилизохиолин-1(2H)-она.

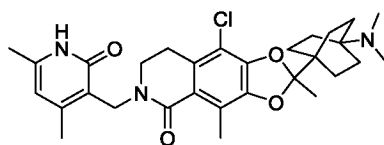
20 Стадия 3. Получение 6,7-дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-она



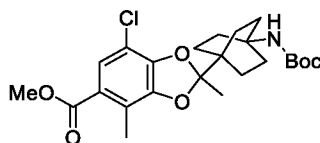
25 7-Гидрокси-6-метокси-8-метил-3,4-дигидроизохиолин-1(2H)-он (100 мг, 0,482 ммоль), синтезированный на [Стадии 2], приведённой выше, добавляли к дихлорметану (2

мл) в атмосфере азота, и реакционный раствор охлаждали до 0°C. К нему добавляли трибромид бора (1 мл, 0,96 ммоль, 1М раствор дихлорметана), затем медленно доводили до комнатной температуры и взбалтывали в течение ночи. Воду со льдом добавляли к реакционному раствору, и образовавшееся твёрдое вещество взбалтывали в течение 1 ч и собирали фильтрацией. Это соединение, указанное в названии (53 мг) получали посредством промывки избытком воды и дихлорметана, затем высушивали.

[Пример синтеза 1] 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-
10 [1,3]диоксола[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 1]

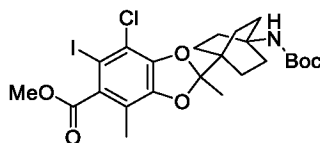


Стадия 1. Получение метил 2-(4-((t-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-хлор-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилата



15 Метил 5-хлор-3,4-дигидрокси-2-метилбензоат (1,5 г, 6,92 ммоль), трет-бутил (4-этинилбицикло[2,2,2]октан-1-ил)карбамат (2,07 г, 8,31 ммоль), Ru₃(CO)₁₂ (111 мг, 0,173 ммоль) и Viprruphos (263 мг, 0,519 ммоль) добавляли к толуолу (37,5 мл) и замещали азотом, затем указанную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч при 120°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем
20 концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (2,0 г).

Стадия 2. Получение этил 2-(4-((t-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-хлор-6-йодо-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилата

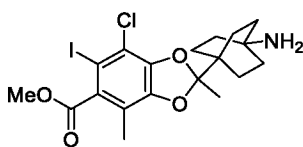


25 Метил 2-(4-((t-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-хлор-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилат (1,85 г, 3,97 ммоль), синтезированный на

[Стадии 1], приведённой выше, добавляли к хлороформу (18,5 мл), добавляли йод (2,02 г, 7,97 ммоль) и трифторацетат серебра (1,75 г, 3,97 ммоль), и взбалтывали в течение 4 ч при комнатной температуре. Продукт реакции разбавляли дихлорметаном и водным раствором тиосульфата натрия, затем органический слой экстрагировали.

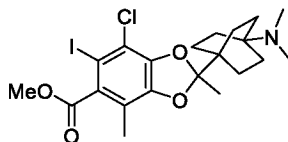
5 Экстрагированный органический слой промывали солёной водой, сушили с использованием безводного сульфата натрия и отгоняли под вакуумом. Остаток очищали с использованием обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (1,7 г).

10 Стадия 3. Получение метил (2-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-хлор-6-йодо-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилата



Этил 2-(4-((t-бутоксикарбонил)амино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-хлор-6-йодо-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилат (1,7 г, 2,9 ммоль), синтезированный на [Стадии 2], приведённой выше, и трифторуксусную кислоту (3,4 мл) последовательно добавляли к дихлорметану (17 мл), затем реакционный раствор взбалтывали в течение 2 ч при комнатной температуре. После окончания реакции добавляли насыщенную бикарбонатом натрия воду для нейтрализации и осуществляли экстракцию с использованием дихлорметана. Экстрагированный органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия. Осушенный органический слой концентрировали под вакуумом и остаток очищали с использованием обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (1,1 г).

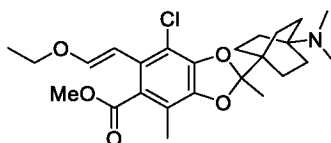
20 Стадия 4. Получение метил 7-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-йодо-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилата



25 Метил (2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-хлор-6-йодо-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилат (1,1 г, 2,2 ммоль), синтезированный на [Стадии 3], приведённой выше, и водный раствор 37% формальдегид (0,68 мл, 8,9 ммоль) последовательно добавляли к метанолу (22 мл) при 5°C, затем взбалтывали в течение 1 ч при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборогидрида натрия (2,84 г,

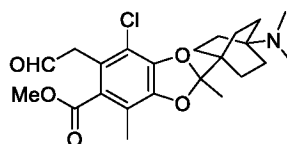
13 ммоль) и взбалтывали в течение 2 ч при комнатной температуре. После окончания реакции водный раствор, насыщенный карбонатом кальция, использовали для нейтрализации, и осуществляли экстракцию дихлорметаном. Экстрагированный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем отгоняли под вакуумом. Остаток очищали с использованием обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (1 г).

Стадия 5. Получение метил (E)-7-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(2-этоксивинил)-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилата



Метил 7-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-йодо-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилат (1 г, 1,9 ммоль), синтезированный на [Стадии 4], приведённой выше, (E)-2-(2-этоксивинил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,572 г, 2,9 ммоль), трис(дибензилидинацетон)дипалладий(0) (0,176 г, 0,19 ммоль), трифенилфосфин (50 мг, 0,19 ммоль) и карбонат цезия (1,25 г, 3,8 ммоль) добавляли к диметоксиэтану (10 мл). Смесь продували азотом, затем кипятили с обратным холодильником со взбалтыванием в течение 5 ч при 84°C. После окончания реакции осуществляли фильтрацию с использованием кварцевого песка с последующей промывкой насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с использованием обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (900 мг).

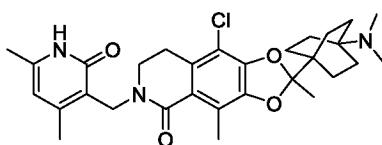
Стадия 6. Получение метил 7-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-(2-оксоэтил)бензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилата



Метил (E)-7-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-(2-этоксивинил)-2,4-диметилбензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилат (300 мг, 0,65 ммоль), синтезированный на [Стадии 5], приведённой выше, добавляли к дихлорметану (3 мл). Трифторуксусную кислоту (0,12 мл, 1,6 ммоль) добавляли при 5°C с последующим

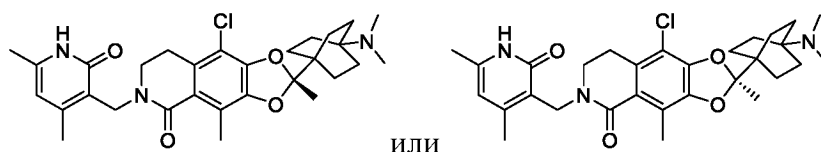
взбалтыванием в течение 1 ч. После окончания реакции осуществляли нейтрализацию с использованием насыщенной бикарбонатом натрия воды и осуществляли экстракцию с использованием дихлорметана. Экстрагированный органический слой промывали с использованием насыщенного хлоридом натрия водного раствора. Промытый органический слой сушили с использованием безводного сульфата магния, затем концентрировали под вакуумом. Остаток (280 мг) использовали в следующей реакции без очистки.

Стадия 7. Получение 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она



Метил 7-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6(2-оксоэтил)бензо[d][1,3]диоксоле-5-карбоксилат (280 мг, 0,65 ммоль), синтезированный на [Стадии 6], приведённой выше, и 3-(аминометил)-4,6-диметилпиридин-2(1H)-он (118 мг, 0,78 ммоль) добавляли к метанолу (3 мл). Реакционную смесь взбалтывали в течение 1 ч при комнатной температуре. После окончания реакции добавляли борогидрид натрия (98 мг, 2,6 ммоль) с последующим взбалтыванием в течение 30 минут. Через 30 минут, реакцию доводили до комнатной температуры с последующим встряхиванием в течение 68 ч. После окончания реакции добавляли насыщенную бикарбонатом натрия воду для нейтрализации и осуществляли экстракцию с использованием дихлорметана. Экстрагированный органический слой сушили с использованием безводного сульфата магния, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с использованием обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (150 мг).

[Пример синтеза 2] 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, изомеры А и В [Соединение 2 и Соединение 3]



9-Хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 1], синтезированный в [Пример синтеза 1] разделяли на изомеры в следующих условиях. Абсолютную стереохимию соответствующих изомеров не определяли.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 35°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

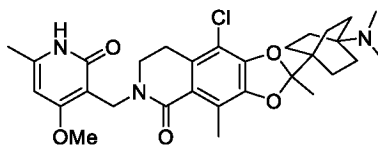
Длина волны: 270 нм

10 Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

1-й пик: 21 минут - Изомер А (>99,0% ee) [Соединение 2]

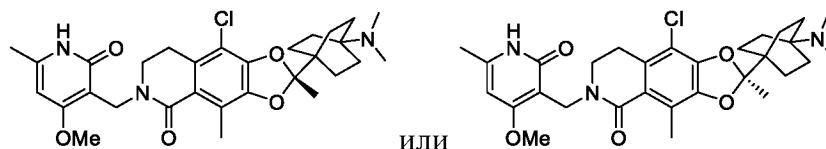
2-й пик: 27 минут – Изомер В (>99,0% ee) [Соединение 3]

[Пример синтеза 3] 9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 4]



Соединение, указанное в названии (98 мг) получали путём осуществления тех же реакций, что и в [Примере синтеза 1], за исключением того, что на [Стадии 7] [Примера синтеза 1], вместо 3-(аминометил)-4,6-диметилпиридин-2(1H)-она использовали 3-(аминометил)-4-метокси-6-метилпиридин-2(1H)-он.

[Пример синтеза 4] 9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, изомеры А и В [Соединение 5, Соединение 6]



9-Хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный в [Примере синтеза 3] разделяли на изомеры в

следующих условиях. Абсолютную стереохимию соответствующих изомеров не определяли.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 35°C

5 Скорость потока: 2,2 мл/мин

Длина волны: 270 нм

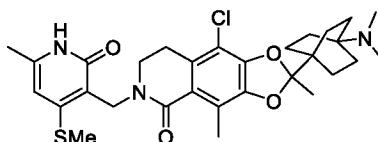
Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 990:10:1 (об./об.%)

1-й пик: 50 минут - Изомер А (>99,0% ee) [Соединение 5]

2-й пик: 61 минут – Изомер В (>99,0% ee) [Соединение 6]

10

[Пример синтеза 5] 9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 7]

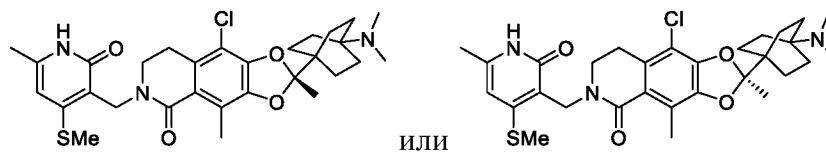


15

Соединение, указанное в названии (90 мг) получали путём осуществления тех же реакций, что и в [Примере синтеза 1], за исключением того, что на [Стадии 7] [Примера синтеза 1], вместо 3-(аминометил)-4,6-диметилпиридин-2(1H)-она использовали 3-(аминометил)-6-метил-4-(метилтио)пиридин-2-(1H)-он.

20

[Пример синтеза 6] 9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомеры А и В [Соединение 8, Соединение 9]



25

9-Хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный в [Пример синтеза 5] разделяли на изомеры в следующих условиях. Абсолютную стереохимию соответствующих изомеров не определяли.

30

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 35°C

Скорость потока: 2,2 мл/мин

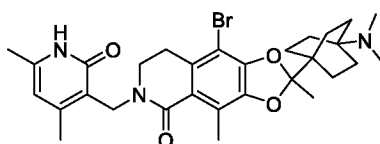
Длина волны: 270 нм

5 Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 990:10:1 (об./об.%)

1-й пик: 49 минут - Изомер А (>99,0% ee) [Соединение 8]

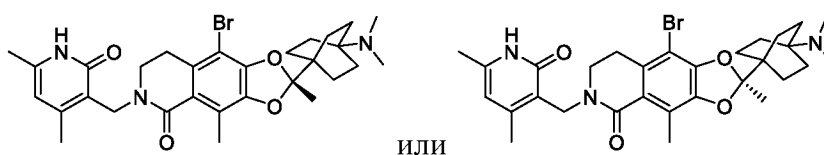
2-й пик: 60 минут – Изомер В (>99,0% ee) [Соединение 9]

10 [Пример синтеза 7] 9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 10]



15 Соединение, указанное в названии (48 мг) получали путём осуществления тех же реакций, что и [Пример синтеза 1], за исключением того, что на [Стадии 1] [Примера синтеза 1], вместо метил 5-хлор-3,4-дигидрокси-2-метилбензоата использовали метил 5-бром-3,4-дигидрокси-2-метилбензоат.

20 [Пример синтеза 8] 9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомеры А и В [Соединение 11, Соединение 12]



25 9-Бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный в [Пример синтеза 7] разделяли на изомеры в следующих условиях. Абсолютную стереохимию соответствующих изомеров не определяли.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 35°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

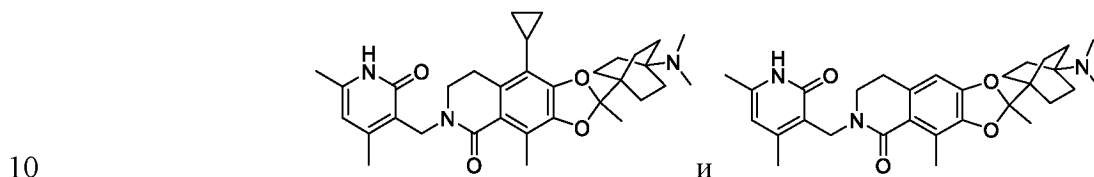
30 Длина волны: 270 нм

Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

1-й пик: 22 минут - Изомер А (>99,0% ee) [Соединение 11]

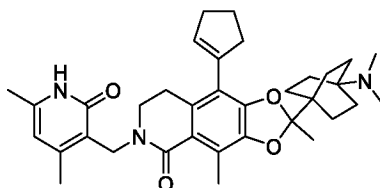
2-й пик: 27 минут – Изомер В (>99,0% ee) [Соединение 12]

- 5 [Пример синтеза 9] 9-циклопропил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 13] и 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 14]



- 9-Бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный в [Пример синтеза 7] (40 мг, 0,07 ммоль, [Соединение 10]), циклопропилбороновую кислоту (29 мг, 0,34 ммоль), фосфат калия (36 мг, 0,17 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий(II)дихлорида и дихлорметана (1:1) (7 мг, 0,01 ммоль) последовательно добавляли к смеси 1,4-диоксан: вода (0,5 мл, 4:1). После продувки аргоном смесь нагревали с обратным холодильником в течение 13 ч при 90°C. После охлаждения реакционный раствор доводили до комнатной температуры, добавляли дихлорметан и воду, и органический слой экстрагировали.
- 20 Экстрагированный органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем отгоняли под вакуумом. Остаток очищали с использованием обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали Соединение 13 (14 мг) и Соединение 14 (8 мг).

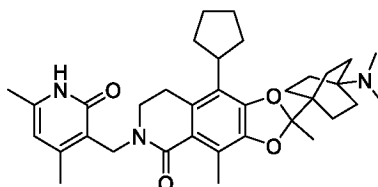
- 25 [Пример синтеза 10] 9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 15]



Соединение, указанное в названии (35 мг) получали путём осуществления тех же

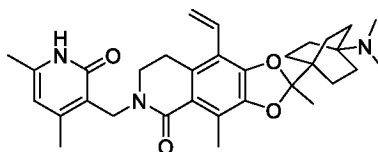
реакций, что и в [Примере синтеза 9], за исключением того, что 1-циклопентенилбороновую кислоту использовали вместо циклопропилбороновой кислоты в [Примере синтеза 9].

- 5 [Пример синтеза 11] 9-циклопентил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 16]



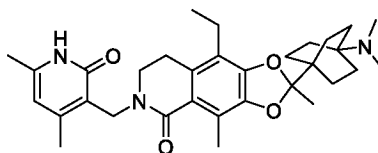
- 9-(Циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-
10 2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-
[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный в [Примере синтеза 10] (20
мг, 0,035 ммоль) и 10% палладий/углерод (30 мг) растворяли в этилацетате/метанол (1:1, 2
мл), затем устанавливали баллон с водородом. Реакционный раствор взбалтывали при
комнатной температуре в течение 18 ч с последующей фильтрацией на целите и отгонкой
15 в вакууме. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии с силикагелем,
в результате чего получали соединение, указанное в названии (9 мг).

- [Пример синтеза 12] 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-
(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-9-винил-7,8-дигидро-
20 [1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 17]



- Соединение, указанное в названии (160 мг) получали путём осуществления тех же
реакций, что и [Пример синтеза 9], за исключением того, что 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-
1,3,2-диоксаборолан использовали вместо циклопропилбороновой кислоты,
использованной в [Примере синтеза 9].
25

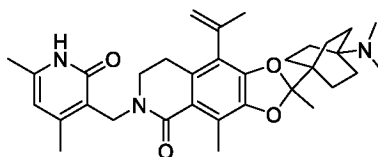
[Пример синтеза 13] 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-
(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-этил-2,4-диметил-7,8-дигидро-
[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 18]



Соединение, указанное в названии, (25.5 мг) получали путём осуществления тех же реакций, что и в [Примере синтеза 11], за исключением того, что 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-
 5 диметил-9-винил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 17] использовали вместо 9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она [Соединение 15] в [Примере синтеза 11].

10

[Пример синтеза 14] 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-9-(проп-1-ен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 19]

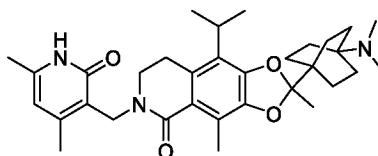


15

Соединение, указанное в названии (35 мг) получали путём осуществления тех же реакций, что и в [Примере синтеза 10], за исключением того, что 2-пинаколовый эфир изопрופןилбороновой кислоты использовали вместо циклопропилбороновой кислоты в [Примере синтеза 10].

20

[Пример синтеза 15] 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-изопропил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 20]

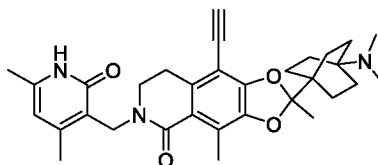


25

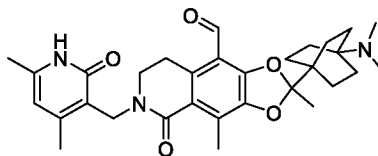
Соединение, указанное в названии (10 мг) получали путём осуществления тех же реакций, что и в [Примере синтеза 11], за исключением того, что 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-9-(проп-1-ен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 19] использовали вместо 9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-

дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она [Соединение 15] в [Примере синтеза 11].

- 5 [Пример синтеза 16] 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-этинил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 21]

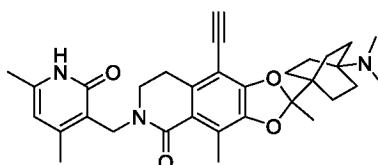


- 10 Стадия 1. Получение 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-9-карбальдегида



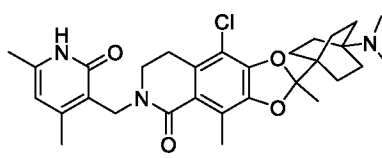
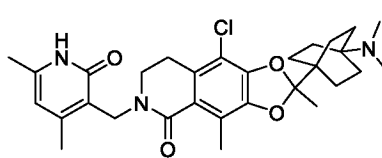
- 15 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-9-винил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный в [Примере синтеза 12] (106 мг, 0,199 ммоль, [Соединение 17]) добавляли к смеси тетрагидрофурана (2,0 мл) и воды (1,0 мл), затем последовательно добавляли 4% оксид осмия (63 мкл, 0,01 ммоль) и перйодат натрия (85 мг, 0,398 ммоль). Реакционный раствор взбалтывали в течение 17 ч при комнатной температуре, и нерастворимые твёрдые остатки удаляли фильтрацией. К
- 20 фильтрату добавляли насыщенный нитрит натрия и осуществляли экстракцию с использованием дихлорметана. Экстрагированный органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем отгоняли под вакуумом, в результате чего получали соединение, указанное в названии (53 мг).

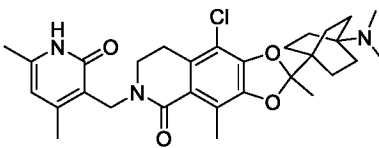
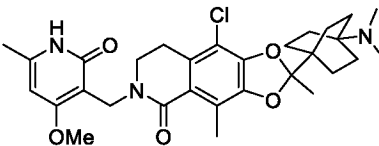
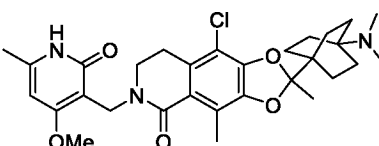
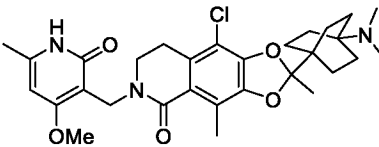
- 25 Стадия 2. Получение 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-этинил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она



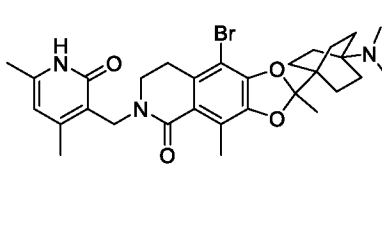
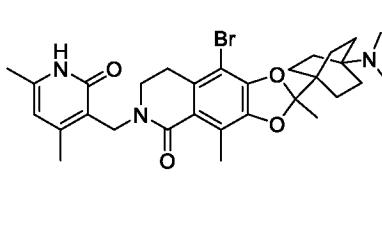
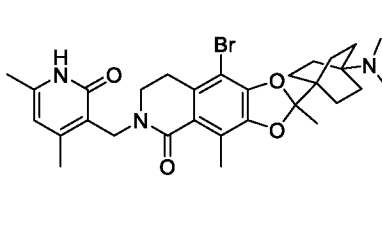
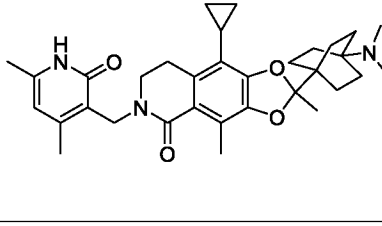
6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-9-карбальдегид (50 мг, 0,09 ммоль), синтезированный на [Стадии 1], приведённой выше, добавляли к метанолу (1,0 мл), а затем последовательно добавляли карбонат калия (20 мг, 0,149 ммоль), диметил(1-тиазо-2-оксопропил)фосфонат (12,3 мг, 0,187 ммоль), разведённый в дихлорметане (1,0 мл). Реакционный раствор взбалтывали в течение 16 ч при комнатной температуре и нейтрализовали насыщенным хлоридом аммония, затем добавляли физиологический раствор и дихлорметан для экстракции органического слоя. Экстрагированный органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем отгоняли под вакуумом. Остаток очищали с использованием обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (8 мг).

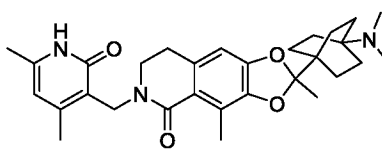
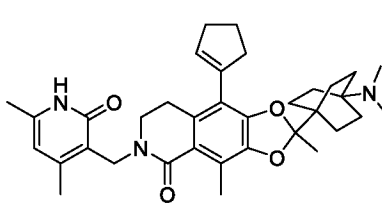
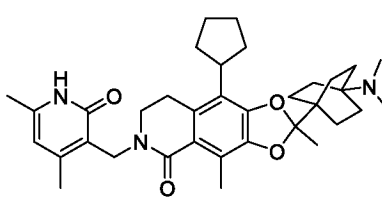
[Таблица 1]

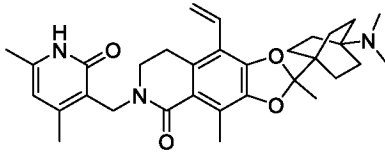
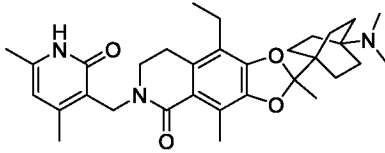
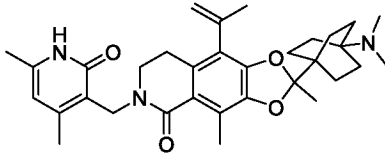
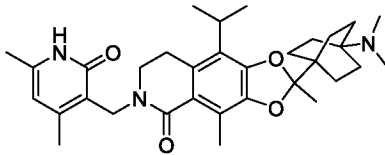
№ соединения	Структура	Номенклатурное название	MS[M+H] +
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц)		
1		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	540,3
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,70-1,59 (m, 12H), 1,53 (s, 3H)		
2		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А	540,3
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,70-1,59 (m, 12H), 1,53 (s, 3H)		

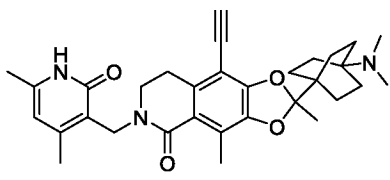
3		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В	540,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,70-1,59 (m, 12H), 1,53 (s, 3H).			
4		9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	556,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,71-1,67 (m, 12H), 1,28 (s, 3H).			
5		9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А	556,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,71-1,67 (m, 12H), 1,28 (s, 3H).			
6		9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-	556,3

		дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В	
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,71-1,67 (m, 12H), 1,28 (s, 3H).	
7		9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	572,2
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,08 (bs, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,80-1,70 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).	
8		9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А	572,2
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,08 (bs, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,33 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,80-1,70 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).	
9		9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В	572,2
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,08 (bs, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H),	

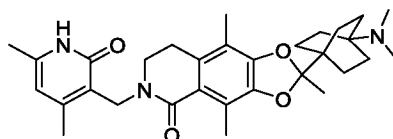
		3,33 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,80-1,70 (m, 6H), 1,70-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).	
10		9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	584,2
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,13 (brs, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,70-1,67 (m, 6H), 1,62-1,58 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).	
11		9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А	584,2
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,48 (brs, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,70-1,67 (m, 6H), 1,62-1,59 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).	
12		9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В	584,2
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,80 (brs, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,70-1,67 (m, 6H), 1,62-1,59 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).	
13		9-циклопропил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-	546,3

		[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,18 (br, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,47-3,42 (m, 3H), 2,86-2,82 (t, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 6H), 1,65-1,50 (m, 12H), 1,45 (s, 3H), 0,87-0,83 (d, 2H), 0,75-0,56 (m, 2H).		
14		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	506,3
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,29 (br, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,48-3,42 (t, 2H), 2,73-2,61 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,28-2,26 (d, 6H), 2,22 (s, 6H), 1,68-1,58 (m, 12H), 1,46 (s, 3H).		
15		9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	572,3
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,97 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 1,62 (m, 6H), 1,47 (s, 3H).		
16		9-циклопентил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	574,4
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,43 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,81 (m, 6H), 1,66 (m, 14H), 1,45 (s, 3H).		

17		<p>6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-9-винил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	532,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,58 (brs, 1H), 6,57 (dd, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,82 (dd, 1H), 5,43 (dd, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,46 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,58-1,78 (m, 12H), 1,50 (s, 3H).			
18		<p>6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-этил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	534,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 10,93 (brs, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,43-2,52 (q, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 1,53-1,72 (m, 15H), 1,45 (s, 3H), 1,03 (t, 3H).			
19		<p>6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-9-(проп-1-ен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	546,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91 (s, 1H), 5,31-5,30 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,81-4,80 (d, 2H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,98 (s, 3H), 1,69-1,64 (m, 12H), 1,48 (s, 3H).			
20		<p>6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-изопропил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	548,3

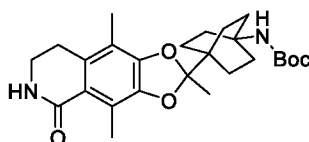
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,91 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,02-2,95 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,72-1,63 (m, 18H), 1,48 (s, 3H).		
21		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-этинил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	530,3
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,22 (brs, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,48 (t, 2H), 3,36 (s, 1H), 2,87 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,71-1,68 (m, 6H), 1,63-1,60 (m, 6H), 1,53 (s, 3H).		

[Пример синтеза 17] 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 22]



5

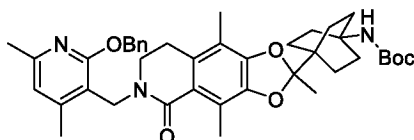
Стадия 1. Получение трет-бутил(4-(2,4,9-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата



6,7-дигидрокси-5,8-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (570 мг, 2,77 ммоль, [Промежуточное соединение 1], трет-бутил (4-этинилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат (1,38 г, 5,53 ммоль), Ru₃(CO)₁₂ (176 мг, 0,277 ммоль) и Viprurphos (420 мг, 0,828 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (28 мл), и после продувки аргоном смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч при 120°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (350 мг).

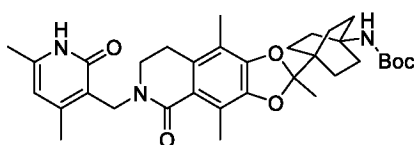
Стадия 2. Получение трет-бутил(4-(6-((2-(бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-2-

ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат



Трет-бутил(4-(2,4,9-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-
g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат, синтезированный на [Стадии 1],
5 приведённой выше, (350 мг, 0,77 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (5,0 мл).
Реакционный раствор охлаждали до 0°C, затем 1,0 М трет-бутоксид калия (1,0 мл, 0,1
ммоль) добавляли по каплям перед встряхиванием в течение 5 минут. Раствор 2-
(бензилокси)-3-(хлорметил)-4,6-диметилпиридина, синтезированного с использованием
способа, описанного в WO2014097041 (260 мг, 0,1 ммоль), растворённого в
10 тетрагидрофуране (4,0 мл) добавляли и указанную смесь взбалтывали в течение 4 ч при
0°C. После окончания реакции добавляли раствор хлорида аммония и осуществляли
экстракцию с использованием смеси 10% метанол-хлороформ. Экстрагированный
органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем
перегоняли под вакуумом. Остаток очищали с использованием обычной колоночной
15 хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в
названии (320 мг).

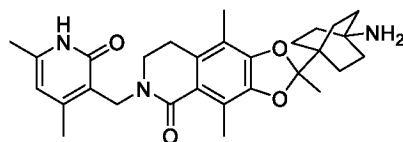
Стадия 3. Получение трет-бутил (4-(6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-
ил)метил)-2,4,9-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-
ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата



Трет-бутил(4-(6-((2-(бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-
5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-
ил)карбамат, синтезированный на [Стадии 2], приведённой выше, (319 мг, 0,47 ммоль) и
25 10% палладий/углерод (30 мг) добавляли к метанолу (3 мл) и этилацетату (3 мл), затем
устанавливали баллон с водородом. Реакционный раствор взбалтывали в течение 1 ч при
комнатной температуре, отфильтровывали на целите, затем отгоняли под вакуумом, в
результате чего получали соединение, указанное в названии (200 мг).

Стадия 4. Получение 2-(4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-
1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-

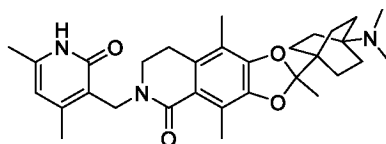
g]изохинолин-5(6H)-она



Трет-бутил (4-(6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-

5 ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат, синтезированный на [Стадии 3], приведённой выше, (200 мг, 0,34 ммоль) и раствор 4N хлороводородной кислоты и 1,4-диоксана (1,7 мл) последовательно добавляли к метанолу (1 мл), и реакционный раствор взбалтывали в течение 1 ч при комнатной температуре. После окончания реакции добавляли насыщенную бикарбонатом натрия воду для нейтрализации и осуществляли экстракцию с использованием смеси 20% метанол-хлороформ. Экстрагированный органический слой
10 сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем концентрировали под вакуумом, в результате чего получали соединение, указанное в названии (166 мг).

Стадия 5. Получение 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-
15 (диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-
g]изохинолин-5(6H)-она

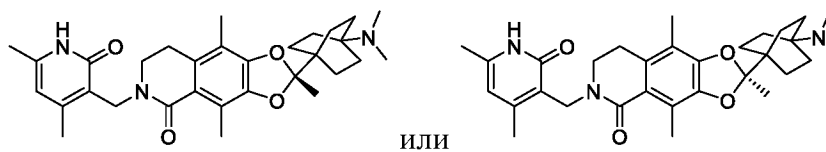


2-(4-Аминобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-
20 g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный на [Стадии 4], приведённой выше, (166 мг, 0,34 ммоль) и 37% водный раствор формальдегида (0,2 мл, 2,67 ммоль) последовательно добавляли к метанолу (3 мл). После 10 минут встряхивания при комнатной температуре добавляли триацетоксиборогидрид натрия (530 мг, 2,5 ммоль) с последующим 18 ч
25 встряхиванием при комнатной температуре. После окончания реакции, осуществляли нейтрализацию с использованием бикарбоната натрия с последующей экстракцией с использованием смеси 20% метанол-хлороформ. Экстрагированный органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с использованием обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (168 мг).

30

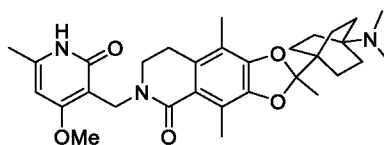
[Пример синтеза 18] 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-

(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, изомеры А и В [Соединение 23, Соединение 24]



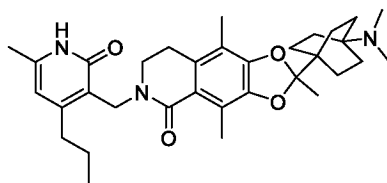
- 5 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный в [Пример синтеза 17] разделяли на изомеры в следующих условиях. Абсолютную стереохимию соответствующих изомеров не определяли.
- 10 Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм
Температура: 35°C
Скорость потока: 1,8 мл/мин
Длина волны: 270 нм
Элюирующий растворитель : этанол : n-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)
- 15 1-й пик: 20 минут - Изомер А (>99,0% ee) [Соединение 23]
2-й пик: 25 минут – Изомер В (>99,0% ee) [Соединение 24]

[Пример синтеза 19] 2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 25]



- 25 Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 17], за исключением того, что на [Стадии 2] [Примера синтеза 17], 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-4-метокси-6-метилпиридин использовали вместо 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-4,6-диметилпиридина, в результате чего получали соединение, указанное в названии (81 мг).

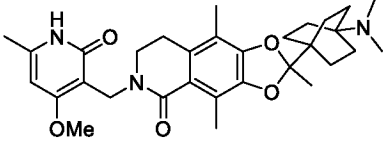
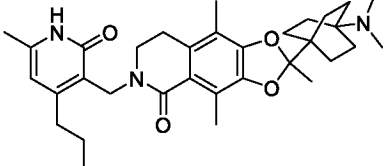
[Пример синтеза 20] 2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-6-((6-метил-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 26]



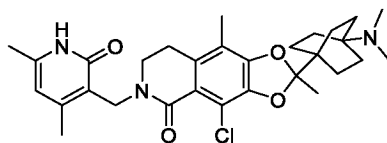
Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 17], за исключением того, что на [Стадии 2] [Примера синтеза 17], 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-6-метил-4-пропилпиридин использовали вместо 2-(бензилокси)-3-(хлорметил)-4,6-диметилпиридина, в результате чего получали соединение, указанное в названии (11 мг).

[Таблица 2]

№ соединения	Структура	Номенклатурное название	MS[M+H] +
			¹ H-ЯМР спектр (300 МГц)
22		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолон-5(6H)-он	520,3
23		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксолон-5(6H)-он изомер А	520,3
24		6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-	520,3

		дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В	
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 11,47 (brs, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,69-1,66 (m, 6H), 1,60-1,57 (m, 6H), 1,47 (s, 3H).	
25		2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	536,3
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 12,32 (brs, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,69-1,66 (m, 6H), 1,61-1,58 (m, 6H), 1,47 (s, 3H).	
26		2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-6-((6-метил-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	548,4
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 12,16 (brs, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,81 (d, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,62 (t, 2H), 2,60 (d, 2H), 2,50 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 2,03 (s, 3H), 1,69-1,66 (m, 6H), 1,61-1,58 (m, 6H), 1,55 (t, 2H), 1,53 (s, 3H), 0,95 (t, 3H).	

[Пример синтеза 21] 4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,9-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 27]



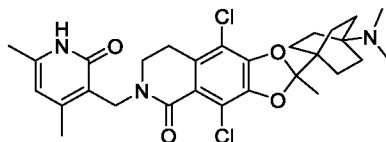
5

Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 17], за исключением того,

что на [Стадии 1] [Примера синтеза 17], 8-хлор-6,7-дигидрокси-5-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он [Промежуточное соединение 2] использовали вместо 6,7-дигидрокси-5,8-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она, в результате чего получали соединение, указанное в названии (76 мг).

5

[Пример синтеза 22] 4,9-дихлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]Октан-1-ил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 28]



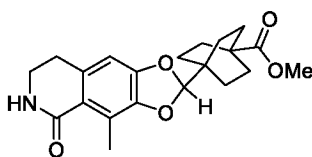
10 Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 17], за исключением того, что на [Стадии 1] [Примера синтеза 17], 5,8-дихлор-6,7-дигидрокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он [Промежуточное соединение 3] использовали вместо 6,7-дигидрокси-5,8-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она, в результате чего получали соединение, указанное в названии (10 мг).

15

[Пример синтеза 23] 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 29]

Стадия 1. Получение метил-4-(4-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-

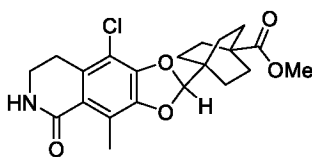
20 g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



6,7-дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он (600 мг, 3,106 ммоль), метил-4-формилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (914 мг, 4,659 ммоль) и 4-метилбензолсульфонат моногидроксид (118 мг, 0,621 ммоль) добавляли к толуолу (6 мл), и аппарат Дина-Старка использовали для кипячения с обратным холодильником в течение 12 ч при 120°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли дихлорметан. Нерастворимые твёрдые остатки отфильтровывали, а фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (452 мг).

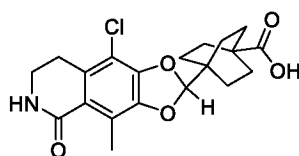
30

Стадия 2. Получение метил-4-(9-хлор-4-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



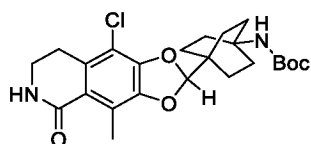
Метил-4-(4-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2. 2]октан-1-карбоксилат, синтезированный на [Стадии 1], приведённой выше, (400 мг, 1,077 ммоль) и N-хлорсукцинимид (173 мг, 1,292 ммоль) последовательно добавляли к уксусной кислоте (11 мл). Реакционный раствор взбалтывали в течение 1 ч при 50°C, затем охлаждали до 0°C. Избыток воды добавляли по каплям и осуществляли экстракцию с использованием дихлорметана. Экстрагированный органический слой промывали солёной водой, затем сушили с использованием безводного сульфата натрия и отгоняли под вакуумом. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (140 мг).

Стадия 3. Получение 4-(9-хлор-4-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата



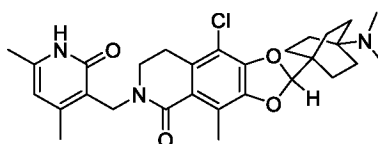
Метил-4-(9-хлор-4-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат, синтезированный на [Стадии 2], приведённой выше, (140 мг, 0,345 ммоль) и гидроксид лития моногидрат (58 мг, 1,380 ммоль) последовательно добавляли к тетрагидрофурану (2 мл) и воде (0,5 мл). Реакционный раствор взбалтывали в течение 14 ч при 60°C, затем охлаждали до комнатной температуры, после чего тетрагидрофуран отгоняли под вакуумом. Остаток нейтрализовали 1N хлороводородной кислотой, затем осуществляли экстракцию с использованием хлороформа и изопропилового спирта. Органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем отгоняли под вакуумом. Следующую реакцию проводили без дополнительной очистки.

Стадия 4. Получение трет-бутил-(4-(9-хлор-4-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата



4-(9-Хлор-4-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат, синтезированный на [Стадии 3], приведённой выше, (100 мг, 0,255 ммоль), дифенилфосфорил азид (0,07 мл, 0,306 ммоль) и триэтил амин (0,04 мл, 0,306 ммоль) добавляли к трет-бутанолу (0,5 мл) и толуолу (0,5 мл), затем взбалтывали в течение 30 минут при комнатной температуре и нагревали до 80°C затем взбалтывали в течение 24 ч. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем отгоняли под вакуумом. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (19 мг).

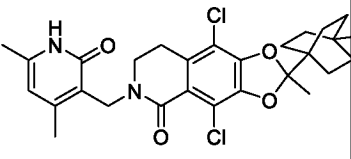
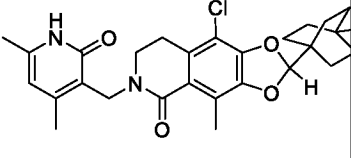
Стадия 5. Получение 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она



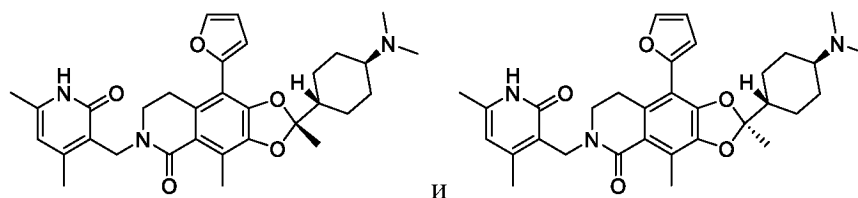
Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 17], за исключением того, что на [Стадии 2] [Примера синтеза 17], трет-бутил-(4-(9-хлор-4-метил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамат, синтезированный на [Стадии 4], приведённой выше, использовали вместо трет-бутил(4-(2,4,9-триметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-2-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)карбамата, в результате чего получали соединение, указанное в названии (2,8 мг).

[Таблица 3]

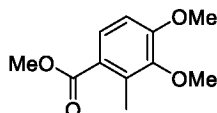
№ соединения	Структура	Номенклатурное название	MS[M+H] ⁺
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц)	
27		4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	540,3

		дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,34 (bs, 1H), 5,9 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,53 (t, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 1,57-1,74 (m, 12H), 1,52 (s, 3H).	
28		4,9-дихлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]Октан-1-ил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	560,2
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,57 (brs, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,75 (d, 2H), 3,58 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,71-1,68 (m, 6H), 1,63-1,62 (m, 6H), 1,59 (s, 3H).	
29		9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	526,2
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 5,92 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 6H), 1,65 (s, 12H).	

[Пример синтеза 24] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 30] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 31]



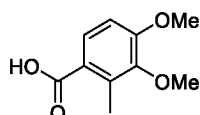
Стадия 1. Получение метил 3,4-диметокси-2-метилбензоата



Метил 3,4-дигидрокси-2-метилбензоат (20 г, 110 ммоль), карбонат калия (45,6 г, 330 ммоль), диметилсульфат (26 мл, 270 ммоль) и тетрабутиламмоний йодид (0,4 мл, 1,1 ммоль) добавляли к ацетону (200 мл), и реакционный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 12 ч при 65°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и твёрдые остатки отфильтровывали перед промывкой ацетоном. Фильтрат отгоняли под вакуумом, затем использовали без дальнейшей очистки.

10

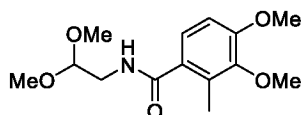
Стадия 2. Получение 3,4-диметокси-2-метилбензойной кислоты



Метил 3,4-диметокси-2-метилбензоат (23,1 г, 110 ммоль), синтезированный на [Стадии 1], приведённой выше, и гидроксид натрия (13,2 г, 330 ммоль) добавляли к смеси метанол/вода (1/1, 300 мл) и реакционный раствор нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч при 80°C. Реакционный раствор охлаждали, затем закисляли до примерно pH 1 с использованием водного раствора 6,0 N хлороводородной кислоты. Полученное твёрдое вещество собирали посредством фильтрации после встряхиванием в течение 1 ч при низкой температуре, промывали водой, затем сушили, в результате чего получали соединение, указанное в названии (21 г), которое использовали без дополнительной очистки.

20

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

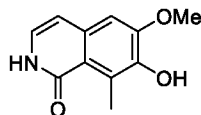


3,4-Диметокси-2-метилбензойную кислоту, синтезированную на [Стадии 2], приведённой выше, (21 г, 107 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (18,8 г, 139 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (26,6 г, 139 ммоль), аминокеталь диметилацеталь (15 мл, 139 ммоль) и триэтиламин (38,7 мл, 278

25

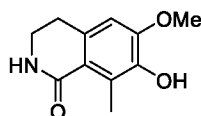
ммоль) последовательно добавляли к N,N-диметилформамиду (147 мл) и указанную смесь взбалтывали в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционный раствор разбавляли дихлорметаном и водой, затем органический слой экстрагировали. Экстрагированный органический слой промывали водой и солёной водой, сушили с использованием сульфата натрия, отгоняли под вакуумом и использовали без дальнейшей очистки.

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



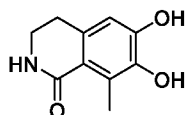
N-(2,2-диметоксиэтил)-3,4-диметокси-2-метилбензамид, синтезированный на [Стадии 3], приведённой выше, (30,3 г, 107 ммоль) добавляли к концентрированной серной кислоте (140 мл), затем взбалтывали в течение 4 ч при 60°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем выливали в воду со льдом и взбалтывали в течение 30 минут. Полученное твёрдое вещество собирали фильтрацией, промывали избытком воды, затем сушили, в результате чего получали соединение, указанное в названии (17 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

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



7-Гидрокси-6-метокси-8-метилизохинолин-1(2H)-он, синтезированный на [Стадии 4], приведённой выше, (30 г, 0,146 моль) и 10% палладий/углерод (15 г) добавляли к этанолу (600 мл), и устанавливали баллон с водородом. Реакционный раствор взбалтывали в течение 12 ч при 60°C, затем охлаждали до комнатной температуры, отфильтровывали на целите и отгоняли под вакуумом, в результате чего получали соединение, указанное в названии (30 г).

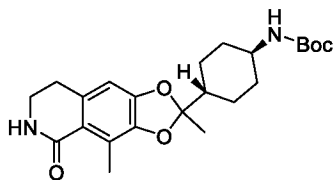
Стадия 6. Получение 6,7-дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-она



7-Гидрокси-6-метокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он, синтезированный на [Стадии 5], приведённой выше, (31,9 г, 0,154 моль) добавляли к дихлорметану (320 мл) в атмосфере азота, и реакционный раствор охлаждали до 0°C. Трибромид бора (37 мл, 0,38 моль) добавляли, затем реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры и взбалтывали в течение 12 ч. Воду со льдом добавляли к реакционному

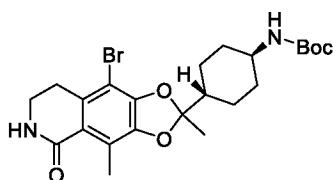
раствору. Полученное твёрдое вещество взбалтывали в течение 1 ч и собирали фильтрацией, промывали с использованием избытка воды и дихлорметана, затем сушили, в результате чего получали соединение, указанное в названии (21,9 г).

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



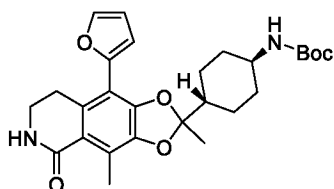
6,7-Дигидрокси-8-метил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-он, синтезированный на [Стадии 6], приведённой выше, (7,12 г, 36,85 ммоль), трет-бутил-(транс-4-этиленциклогексил)карбамат (12,34 г, 55,28 ммоль), Ru₃(CO)₁₂ (1,17 г, 1,84 ммоль) и 10 Viprurphos (2,8 г, 5,52 ммоль) последовательно добавляли к ацетонитрилу (350 мл), продували аргоном, затем кипятили с обратным холодильником в течение 17 ч при 130°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (13,4 г).

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



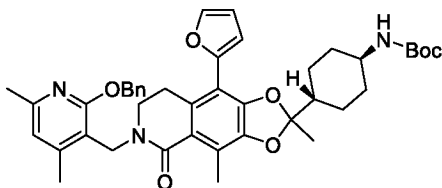
Трет-бутил-((транс-4-(2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат, синтезированный на [Стадии 7], приведённой 20 выше, (48,7 г, 0,117 ммоль) добавляли к ацетонитрилу (550 мл), после чего добавляли N-бромсукцинимид (25,0 г, 0,14 ммоль). Реакционный раствор взбалтывали в течение 12 ч при комнатной температуре, после чего добавляли насыщенную тиосульфатом натрия воду и экстрагировали с использованием этилацетата. Экстрагированный органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия, затем отгоняли под 25 вакуумом. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (38,7 г).

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



Трет-бутил-((транс-4-(9-бром-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-
 [1,3]диоксола[4,5-g]изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат, синтезированный на [Стадии
 8], приведённой выше, (0,3 г, 0,606 ммоль), фуран-2-бороновая кислота (280 мг, 3,028
 5 ммоль), комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II)дихлорида и
 дихлорметана (115 мг, 0,1 ммоль) и карбонат калия (420 мг, 3,028 ммоль) добавляли к 1,4-
 диоксану (20 мл) и воде (5 мл), продували аргоном, затем кипятили с обратным
 холодильником в течение 15 ч при 100°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной
 температуры, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с использованием
 10 колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение,
 указанное в названии (180 мг).

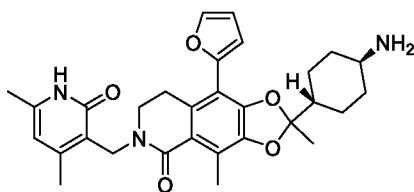
Стадия 10. Получение трет-бутил-(транс-4-(6-((2-(бензилокси)-4,6-
 диметилпиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-
 [1,3]диоксола[4,5-g]изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамата



Трет-бутил-((транс-4-(9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-
 [1,3]диоксола[4,5-g]изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат, синтезированный на [Стадии
 9], приведённой выше, (180 мг, 0.373 ммоль) добавляли к N,N-диметилформамиду (1,5
 мл). Реакционный раствор охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли трет-бутоксид
 20 (0,5 мл, 0,485 ммоль) и взбалтывали в течение 5 минут. Раствор 2-(бензилокси)-3-
 (хлорметил)4,6-диметилпиридина (127 мг, 0,485 ммоль) синтезированный в соответствии
 со способом, описанным в WO2014097041, растворённый в N, N-диметилформамиде (1,5
 мл), добавляли с последующим 3 ч встряхиванием при 0°C. После окончания реакции
 добавляли раствор хлорида аммония и осуществляли экстракцию с использованием смеси
 25 10% метанол-хлороформ. Экстрагированный органический слой сушили с
 использованием безводного сульфата натрия, затем перегоняли под вакуумом. Остаток
 очищали с использованием обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в
 результате чего получали соединение, указанное в названии (170 мг).

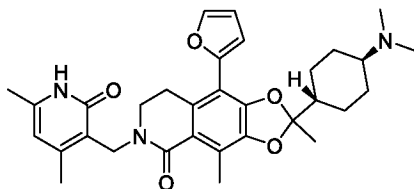
Стадия 11. Получение 2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-

дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она



Трет-бутил-(транс-4-(6-((2-(бензилокси)-4,6-диметилпиридин-3-ил)метил)-9-
5 (фуран-2-ил)-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксол[4,5-g]изохинолин-2-
ил)циклогексил)карбамат, синтезированный на [Стадии 10], приведённой выше, (170 мг,
0,24 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), и добавляли трифторуксусную кислоту
(0,18 мл, 2,4 ммоль). Реакционный раствор взбалтывали в течение 11 ч при комнатной
температуре. После окончания реакции насыщенной бикарбонат натрия вода добавляли
10 для нейтрализации и осуществляли экстракцию с использованием смеси 20% метанол-
хлороформ. Экстрагированный органический слой сушили с использованием безводного
сульфата натрия, затем концентрировали под вакуумом и очищали с использованием
обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали
соединение, указанное в названии (43 мг).

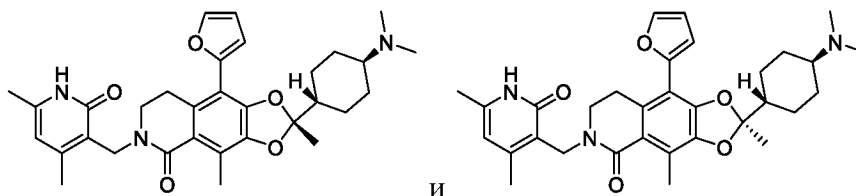
15 Стадия 12. Получение 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-
транс-4-(диметиламино)циклогексил-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-
[1,3]диоксол[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она



2-(Транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-
20 ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксол[4,5-g]изохинолин-5(6H)-
он, синтезированный на [Стадии 11], приведённой выше, (40 мг, 0,077 ммоль) и 37%
водный раствор формальдегида (25 мкл, 0,231 ммоль) последовательно добавляли к
метанолу (0,8 мл), затем взбалтывали в течение 30 минут при комнатной температуре.
Триацетоксиборогидрид натрия (81 мг, 0,385 ммоль) добавляли с последующим
25 встряхиванием при комнатной температуре в течение 12 ч. После окончания реакции
насыщенную бикарбонатом натрия воду добавляли для нейтрализации и осуществляли
экстракцию с использованием смеси 20% метанол-хлороформ. Экстрагированный
органический слой промывали солёной водой, сушили с использованием безводного
сульфата натрия, затем отгоняли под вакуумом. Остаток очищали с использованием

обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получали соединение, указанное в названии (33 мг).

Стадия 13. Получение (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-транс-4-(диметиламино)циклогексил-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она [Соединение 30] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-транс-4-(диметиламино)циклогексил-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она [Соединение 31]



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-транс-4-(диметиламино)циклогексил-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный на [Стадии 12] разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

Длина волны: 270 нм

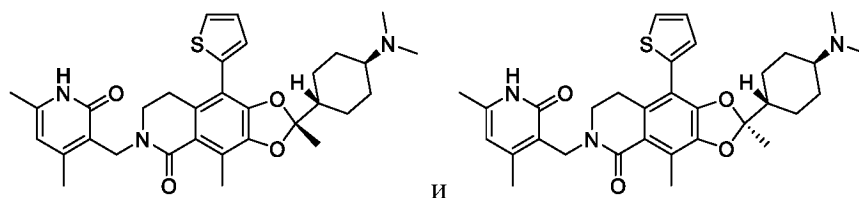
Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

1-й пик : 18 минут (удельное оптическое вращение $[\alpha]_{D}^{20}$: -39,81 (C = 0,5, метанол : дихлорметан) [Соединение 30]

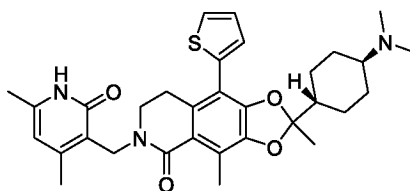
2-й пик : 24 минут (удельное оптическое вращение $[\alpha]_{D}^{20}$: +39,57 (C = 0,5, метанол : дихлорметан) [Соединение 31]

[Пример синтеза 25] Получение (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она [Соединение 32] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-она [Соединение 33]

30



Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что тиофен-2-бороновую кислоту использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали синтезированный 6-((4,6-
5 диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он (53 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-
10 (диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

15 Скорость потока: 1,8 мл/мин

Длина волны: 270 нм

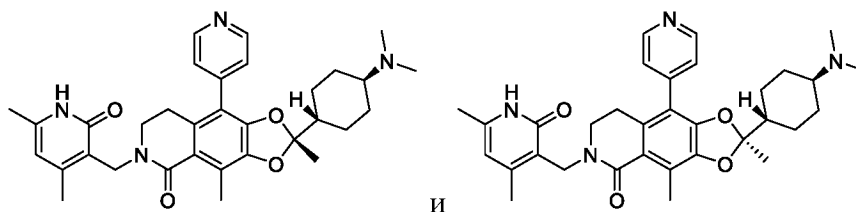
Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

1-й пик : 18 минут [Соединение 32]

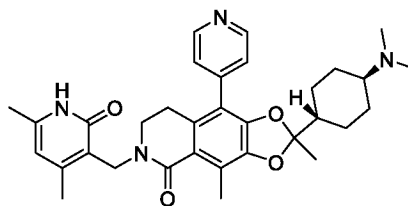
2-й пик : 24 минут [Соединение 33]

20

[Пример синтеза 26] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-
2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-4-ил)-7,8-дигидро-
[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 34] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-
1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-
25 (пиридин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 35]



Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что пиридин-4-бороновую кислоту использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-
5 дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он (55 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-4-ил)-7,8-дигидро-
10 [1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

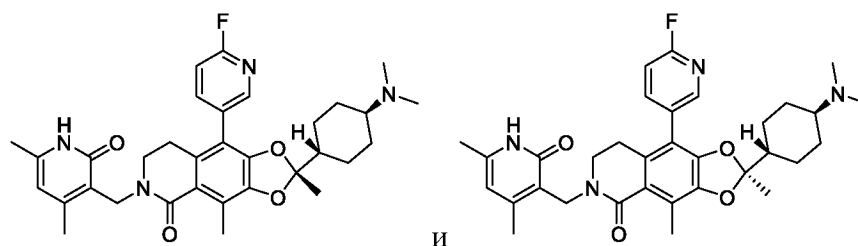
15 Длина волны: 270 нм

Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

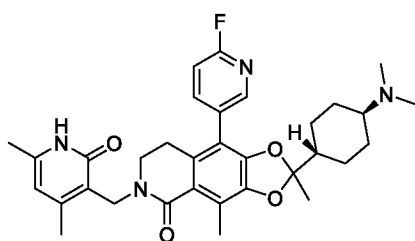
1-й пик : 22 минут [Соединение 34]

2-й пик : 35 минут [Соединение 35]

20 [Пример синтеза 27] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(6-фторпиридин-3-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 36] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(6-фторпиридин-3-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он
25 [Соединение 37]



Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что 6-фторпиридин-3-бороновую кислоту использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(6-фторпиридин-3-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он (36 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(6-фторпиридин-3-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

Длина волны: 270 нм

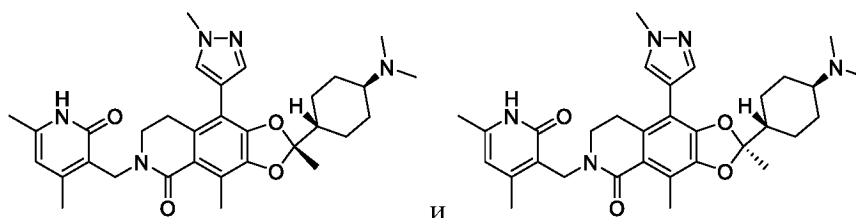
Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

1-й пик : 22 минут [Соединение 36]

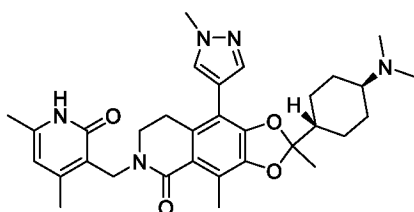
2-й пик : 35 минут [Соединение 37]

20

[Пример синтеза 28] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 38] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 39]



Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что пинаколовый эфир 1-метилпиразол-4-бороновой кислоты использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-
 5 ((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он (68 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-
 10 (диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

15 Скорость потока: 1,8 мл/мин

Длина волны: 270 нм

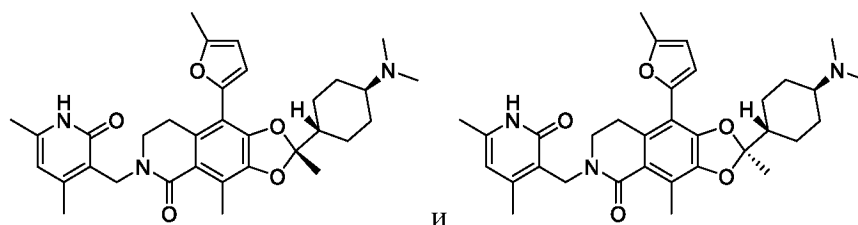
Элюирующий растворитель : этанол : n-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

1-й пик : 26 минут [Соединение 38]

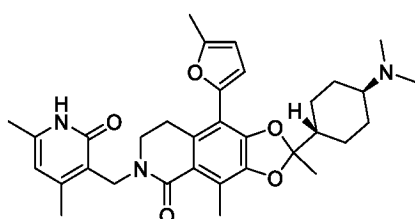
2-й пик : 38 минут [Соединение 39]

20

[Пример синтеза 29] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилфуран-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 40] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-
 25 (5-метилфуран-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 41]



Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что пинаколовый эфир 5-метилфуран-2-бороновой кислоты использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилфуран-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксола[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он (48 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилфуран-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксола[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

15 Скорость потока: 1,8 мл/мин

Длина волны: 270 нм

Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

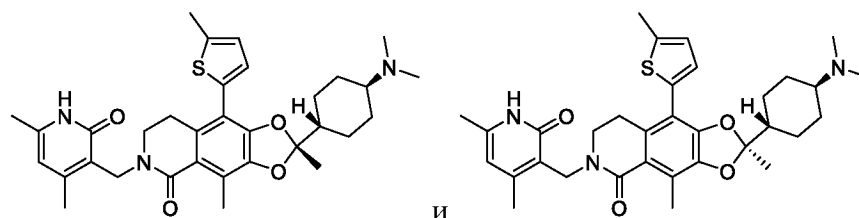
1-й пик : 19 минут [Соединение 40]

2-й пик : 24 минут [Соединение 41]

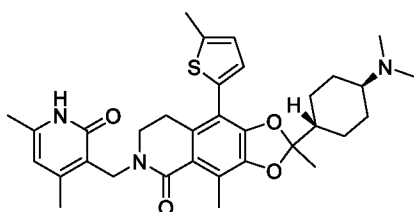
20

[Пример синтеза 30] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилтиофен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксола[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 42] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилтиофен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксола[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 43]

25



Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что пинаколовый эфир 5-метилтиофен-2-бороновой кислоты использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-
 5 ((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилтиофен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он (49 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилтиофен-2-ил)-7,8-дигидро-
 10 [1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

15 Скорость потока: 1,8 мл/мин

Длина волны: 270 нм

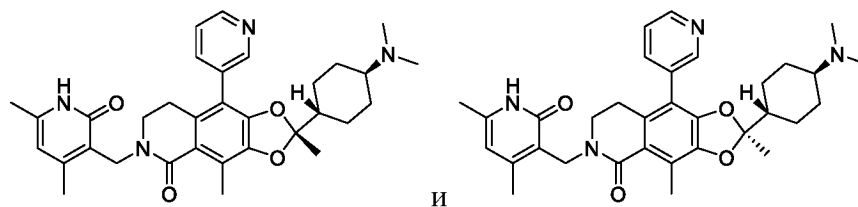
Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

1-й пик : 19 минут [Соединение 42]

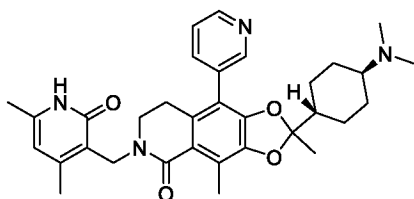
2-й пик : 24 минут [Соединение 43]

20

[Пример синтеза 31] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 44] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-
 25 (пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 45]



Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что пиридин-3-бороновую кислоту использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-
5 дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он (49 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(
10 (диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-
[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

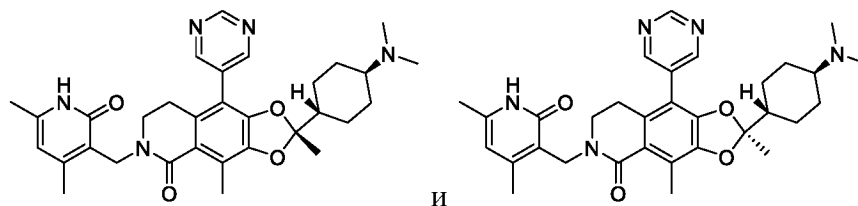
15 Длина волны: 270 нм

Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

1-й пик : 22 минут [Соединение 44]

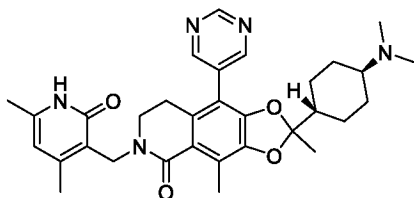
2-й пик : 35 минут [Соединение 45]

20 [Пример синтеза 32] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-
2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-
[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 46] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-
1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(
пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 47]



25

Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что пиридин-5-бороновую кислоту использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-
5 (пиридин-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он (58 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше,
10 разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

Длина волны: 270 нм

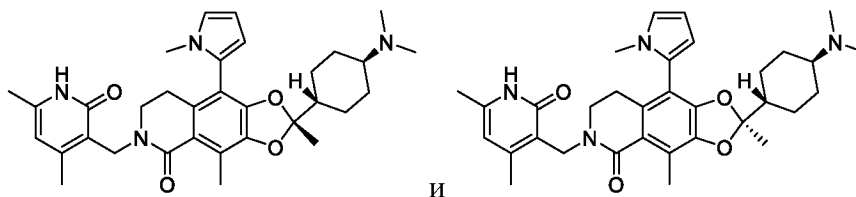
15 Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

1-й пик : 28 минут [Соединение 46]

2-й пик : 35 минут [Соединение 47]

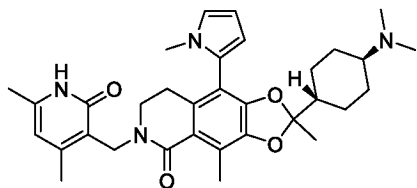
[Пример синтеза 33] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-
20 2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 48] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5 (6H)-он [Соединение 49]

25



Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что пинаколовый эфир N-метилпиррол-2-бороновой кислоты использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-

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



- 5 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6Н)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

- 10 Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

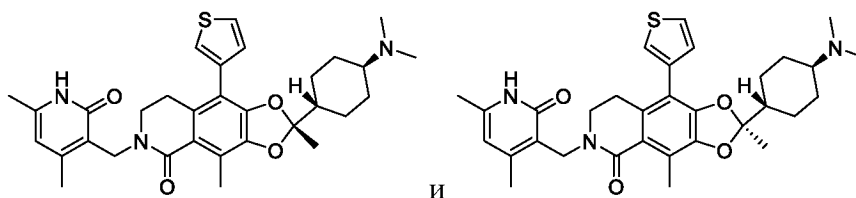
Длина волны: 270 нм

Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

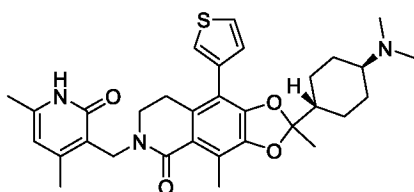
1-й пик : 25 минут [Соединение 48]

- 15 2-й пик : 36 минут [Соединение 49]

- [Пример синтеза 34] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6Н)-он [Соединение 50] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6Н)-он [Соединение 51]



- 25 Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что тиофен-3-бороновую кислоту использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6Н)-он (66 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в
5 следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

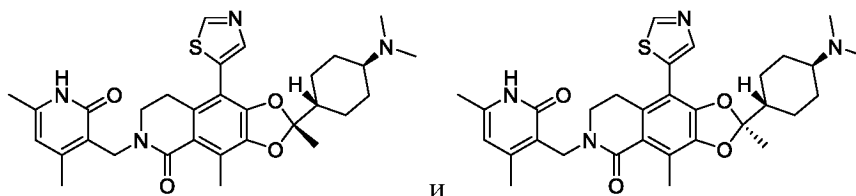
Длина волны: 270 нм

10 Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

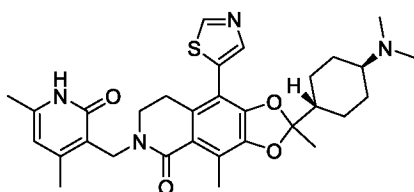
1-й пик : 18 минут [Соединение 50]

2-й пик : 24 минут [Соединение 51]

[Пример синтеза 35] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-
15 2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиазол-5-ил)-7,8-дигидро-
[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 52] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-
1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-
(тиазол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 53]



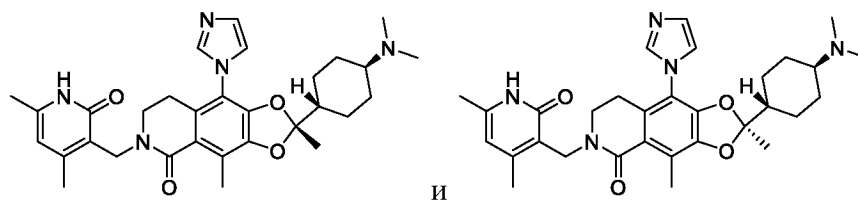
20 Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что 5-(третраметил-1,3,2-диоксиборолан-2-ил)-1,3-тиазол использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-
(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиазол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-
25 g]изохинолин-5(6H)-он (7 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиазол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих условиях.

- 5 Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм
Температура: 40°C
Скорость потока: 1,8 мл/мин
Длина волны: 270 нм
Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)
- 10 1-й пик : 26 минут [Соединение 52]
2-й пик : 38 минут [Соединение 53]

- [Пример синтеза 36] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(1H-Имидазол-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-
- 15 [1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 54] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(1H-имидазол-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 55]

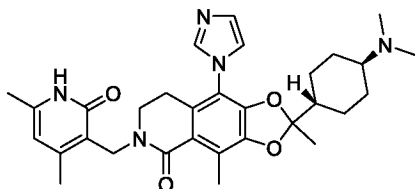


- 20 Трет-бутил-((транс-4-(9-бром-2,4-диметил-5-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-
- [1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат, синтезированный на [Стадии 8] [Примера синтеза 24] (0,7 г, 1,125 ммоль), ацетилацетонат железа (II) (44 мг, 0,125 ммоль), гидрат ацетата меди (25 мг, 0,125 ммоль), карбонат калия (346 мг, 2,506 ммоль) и имидазол (1,28 г, 1,879 ммоль) последовательно добавляли к N,N-диметилацетамиду (7
- 25 мл). Затем продували азотом, смесь нагревали с обратным холодильником в течение 13 ч при 80°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и отфильтровали через слой целита. Остаток, полученный после вакуумной дистилляции фильтрата, очищали с использованием обычной колоночной хроматографии с силикагелем, в результате чего получалит-бутил-((транс-4-(9-(1H-имидазол-1-ил)-2,4-диметил-5-оксо-
- 30 5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-2-ил)циклогексил)карбамат (100 мг).

С использованием трет-бутил-((транс-4-(9-(1H-имидазол-1-ил)-2,4-диметил-5-оксо-

5,6,7,8-тетрагидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохиолин-2-ил)циклогексил)карбамата, синтезированного как приведено выше, проводили [Стадию 10] далее в [Примере синтеза 24], в результате чего получали 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(1H-имидазол-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-

5 [1,3]диоксо[4,5-g]изохиолин-5(6H)-он (10 мг).



Синтезированный 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(1H-имидазол-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохиолин-5(6H)-он разделяли на изомеры в следующих условиях.

10 Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

Длина волны: 270 нм

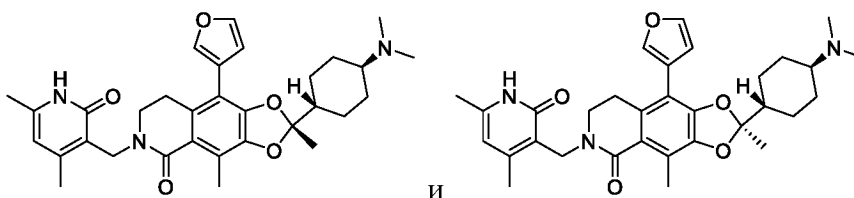
Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

15 1-й пик : 28 минут [Соединение 54]

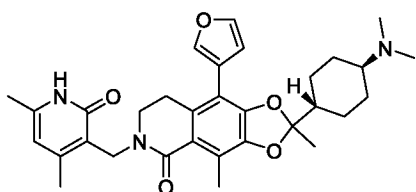
2-й пик : 40 минут [Соединение 55]

[Пример синтеза 37] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-3-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-

20 [1,3]диоксо[4,5-g]изохиолин-5(6H)-он [Соединение 56] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-3-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохиолин-5(6H)-он [Соединение 57]



25 Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением того, что фуран-3-бороновую кислоту использовали вместо фуран-2-бороновой кислоты на [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-3-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохиолин-5(6H)-он (50 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-3-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в
5 следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

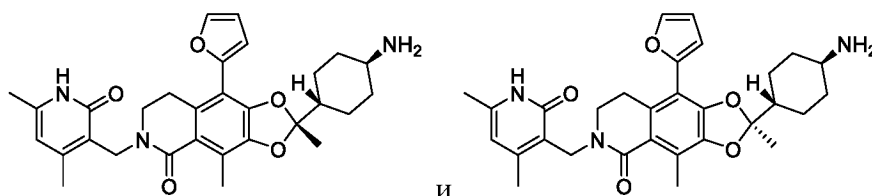
Длина волны: 270 нм

10 Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

1-й пик : 18 минут [Соединение 56]

2-й пик : 24 минут [Соединение 57]

[Пример синтеза 38] (R)-2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 58] и (S)-2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 59]
15



20

2-(Транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный на [Стадии 11] [Примера синтеза 24], разделяли на изомеры в
следующих условиях. Абсолютную стереохимию соответствующих изомеров не
25 определяли.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

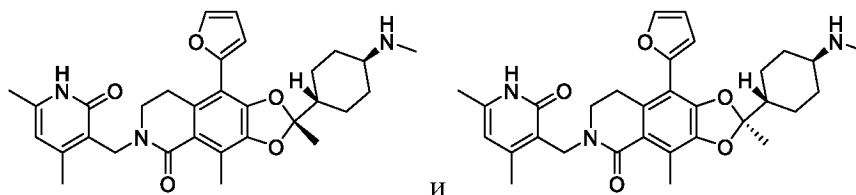
Длина волны: 270 нм

Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

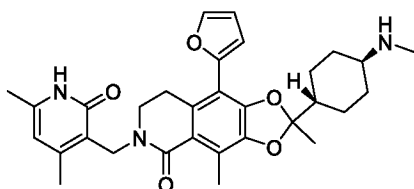
1-й пик : 24 минут [Соединение 58]

2-й пик : 37 минут [Соединение 59]

- 5 [Пример синтеза 39] (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 60] и (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он
- 10 [Соединение 61]



- Осуществляли реакции вплоть до [Стадии 11] [Примера синтеза 24], за исключением того, что на [Стадии 7] [Примера синтеза 24] трет-бутил(транс-4-этинилциклогексил)(метил)карбамат использовали вместо трет-бутил(транс-4-этинилциклогексил)карбамата, в результате чего получали 6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он (250 мг).
- 15



- 20 6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

- 25 Температура: 40°C

Скорость потока: 1,8 мл/мин

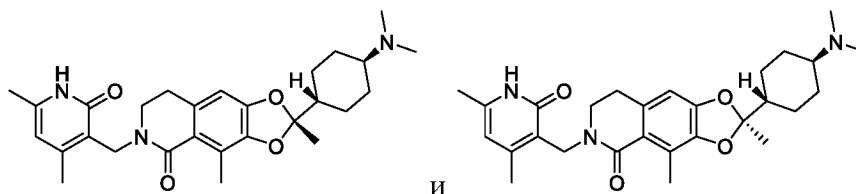
Длина волны: 270 нм

Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

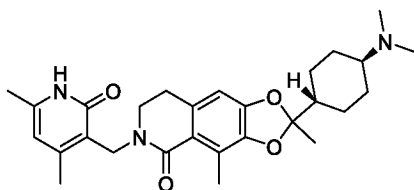
1-й пик : 18 минут [Соединение 60]

2-й пик : 24 минут [Соединение 61]

[Пример синтеза 40] (S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(
5 (транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-
g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 62] и (R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-
дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-
дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он [Соединение 63]



Осуществляли те же реакции, что и в [Примере синтеза 24], за исключением
10 [Стадии 8] и [Стадии 9] [Примера синтеза 24], в результате чего получали 6-((4,6-диметил-
2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-
диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он (50 мг).



6-((4,6-Диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-
15 (диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-
5(6H)-он, синтезированный как приведено выше, разделяли на изомеры в следующих
условиях.

Колонка: Daicel Chiralcel OZ-H, 10x250 мм

Температура: 40°C

20 Скорость потока: 1,8 мл/мин

Длина волны: 270 нм

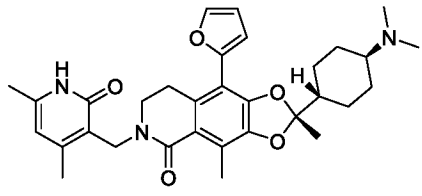
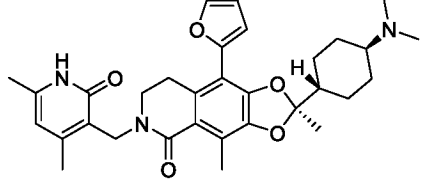
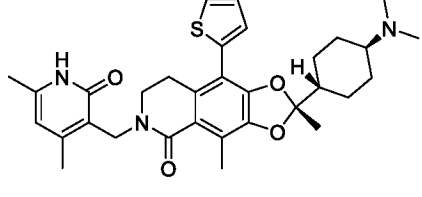
Элюирующий растворитель : этанол : н-гексан : диэтиламин = 800:200:0,2 (об./об.%)

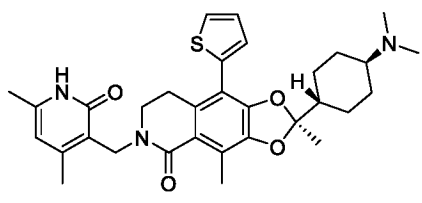
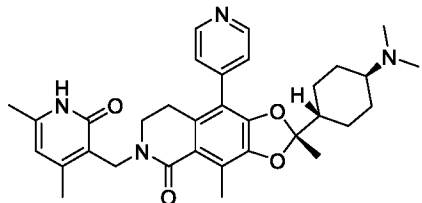
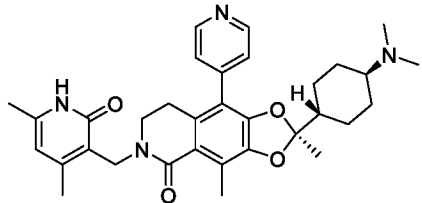
1-й пик : 18 минут [Соединение 62]

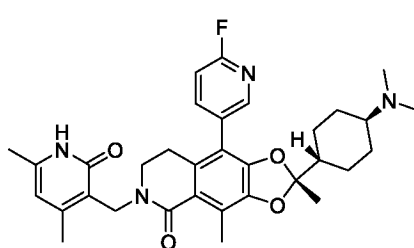
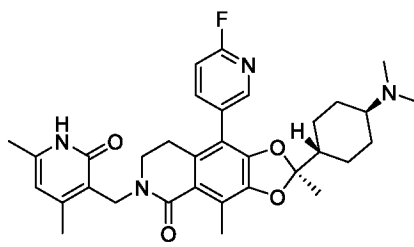
2-й пик : 24 минут [Соединение 63]

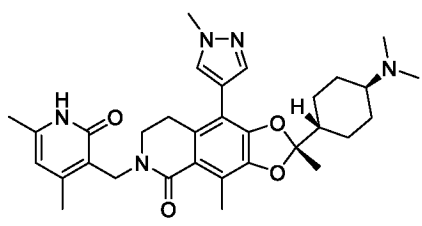
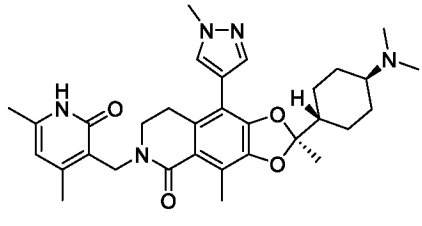
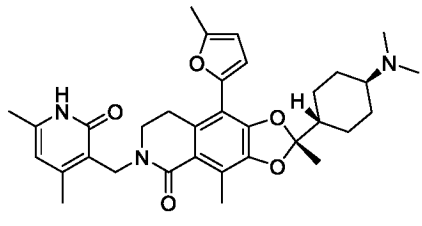
25

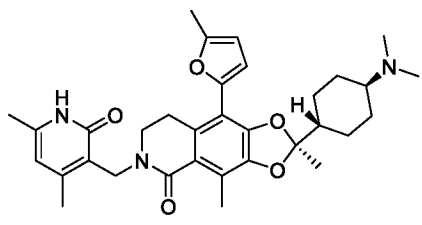
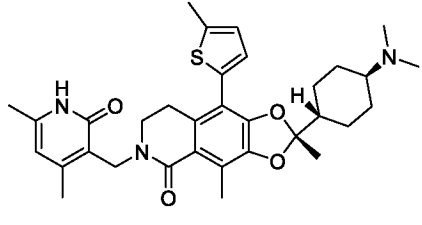
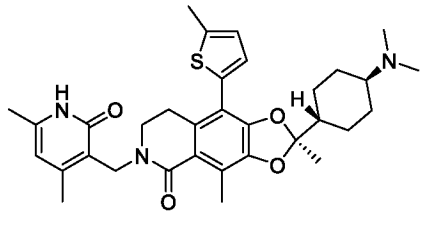
[Таблица 4]

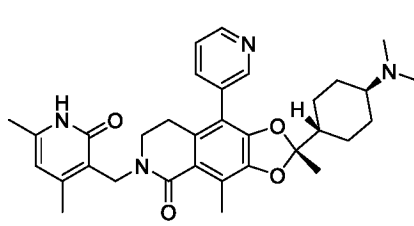
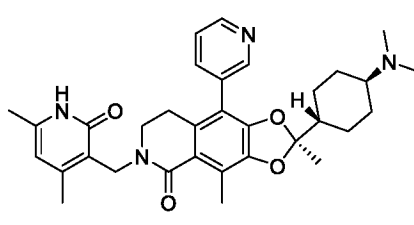
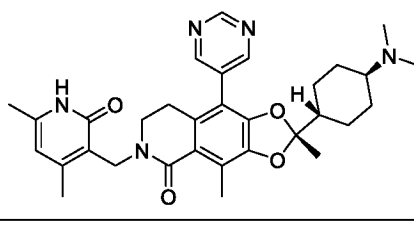
№ соединения	Структура	Номенклатурное название	MS[M+H] ⁺
30		<p>(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	546,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,84 (brs, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (d, 3H), 2,26 (s, 9H), 2,13-2,11 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).			
31		<p>(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	546,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,84 (brs, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,94-2,89 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,29 (d, 3H), 2,26 (s, 9H), 2,13-2,11 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).			
32		<p>(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-</p>	562,3

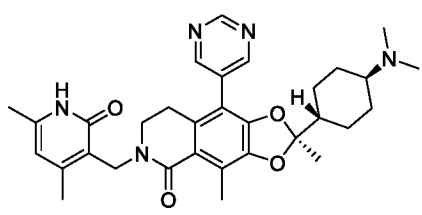
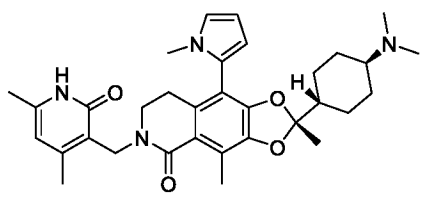
		g]изохинолин-5(6H)-он	
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,89 (brs, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (t, 1H), 2,15-1,96 (m, 4H), 1,82 (t, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,31-1,14 (m, 4H).	
33		(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	562,3
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,89 (brs, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (t, 1H), 2,15-1,96 (m, 4H), 1,82 (t, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,31-1,14 (m, 4H).	
34		(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	557,3
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,72 (brs, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,76 (d, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (t, 1H), 2,01-1,97 (m, 4H), 1,78 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 4H).	
35		(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-4-	557,3

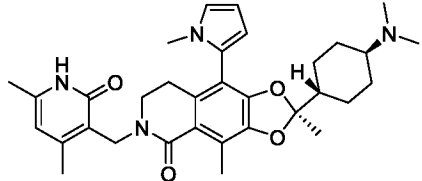
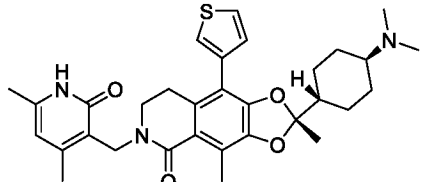
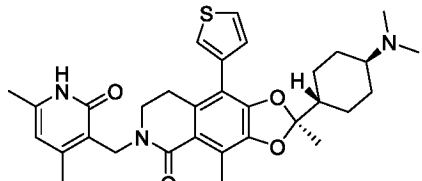
		ил)-7,8-дигидро- [1,3]диоксоло[4,5- g]изохинолин-5(6H)-он	
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 11,72 (brs, 1H), 8,64 (s, 2H), 7,20 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 4,76 (d, 2H), 3,38 (t, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,31 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (t, 1H), 2,01-1,97 (m, 4H), 1,78 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 4H).	
36		(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо- 1,2-дигидропиридин-3- ил)метил)-2-(транс-4- (диметиламино)циклогексил)- 9-(6-фторпиридин-3-ил)-2,4- диметил-7,8-дигидро- [1,3]диоксоло[4,5- g]изохинолин-5(6H)-он	575,3
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 12,59 (brs, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (t, 1H), 2,16-1,94 (m, 4H), 1,77 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 4H).	
37		(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо- 1,2-дигидропиридин-3- ил)метил)-2-(транс-4- (диметиламино)циклогексил)- 9-(6-фторпиридин-3-ил)-2,4- диметил-7,8-дигидро- [1,3]диоксоло[4,5- g]изохинолин-5(6H)-он	575,3
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 12,59 (brs, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 (t, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,39 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,55 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 2,19 (t, 1H), 2,16-1,94 (m, 4H), 1,77 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,18 (m, 4H).	

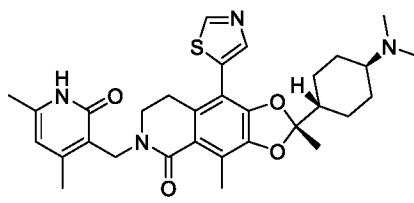
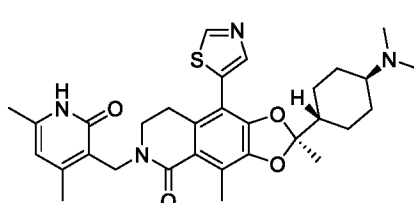
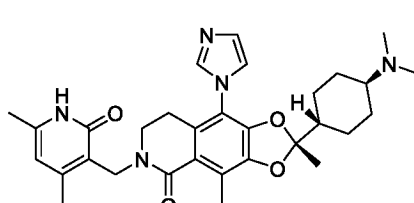
38		<p>(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	560,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,9 (brs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 9H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 4H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,17 (m, 4H).			
39		<p>(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	560,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,9 (brs, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,5 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 9H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,97-1,94 (m, 4H), 1,81-1,78 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,17 (m, 4H).			
40		<p>(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилфуран-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	560,3

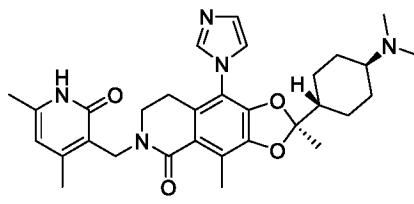
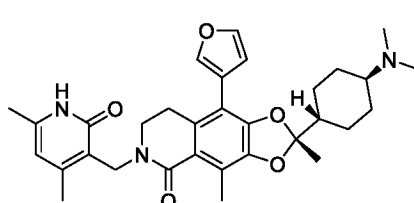
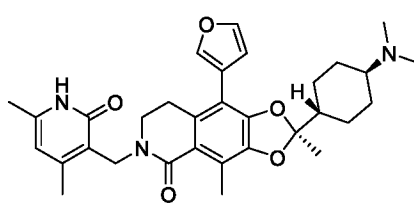
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,81 (brs, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 9H), 2,15 (t, 1H), 2,12-1,83 (m, 4H), 1,80 (t, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,33-1,21 (m, 4H).		
41		(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилфуран-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	560,3
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,81 (brs, 1H), 6,51 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 9H), 2,15 (t, 1H), 2,12-1,83 (m, 4H), 1,80 (t, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,33-1,21 (m, 4H).		
42		(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилтиофен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	576,3
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,25 (brs, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,91-2,69 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).		
43		(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(5-метилтиофен-2-ил)-7,8-	576,3

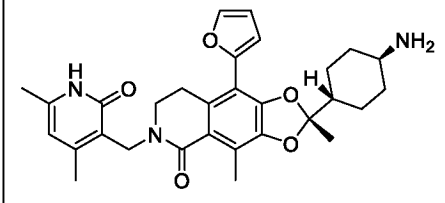
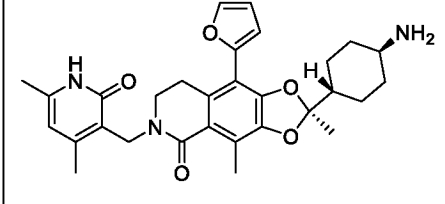
		дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 11,25 (brs, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,43-3,30 (m, 2H), 2,91-2,69 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,21-2,10 (m, 1H), 2,05-1,90 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).	
44		(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	557,3
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 12,06 (brs, 1H), 8,58-8,53 (m, 2H), 7,58 (dt, 1H), 7,33 (dd, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).	
45		(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиридин-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	557,3
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 12,06 (brs, 1H), 8,58-8,53 (m, 2H), 7,58 (dt, 1H), 7,33 (dd, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,83-1,71 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,32-1,13 (m, 4H).	
46		(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-	558,3

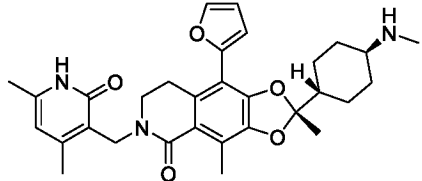
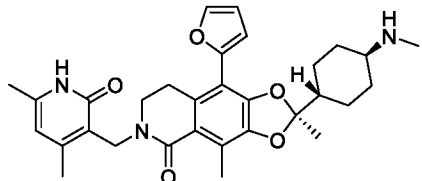
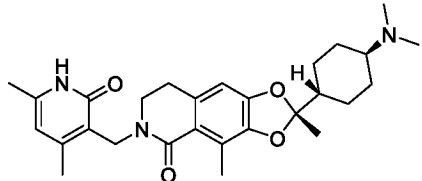
		2,4-диметил-9-(пиримидин-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 11,56 (brs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32-1,15 (m, 4H).	
47		(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(пиримидин-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	558,3
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 11,56 (brs, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,69 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,40 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,05-1,87 (m, 4H), 1,84-1,70 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,32-1,15 (m, 4H).	
48		(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	559,3
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 12,24 (brs, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,80 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,25 (dd, 12H) 2,13-2,08 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,28-1,15 (m, 4H).	

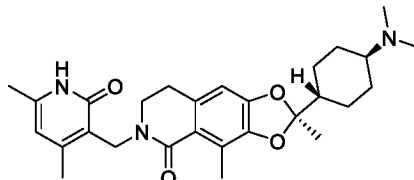
49		<p>(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	559,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,24 (brs, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,99 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,80 (q, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,36-3,31 (m, 2H), 2,56 (s, 4H), 2,48-2,43 (m, 1H), 2,25 (dd, 12H) 2,13-2,08 (m, 1H), 1,95-1,93 (m, 4H), 1,76-1,73 (m, 1H), 1,53 (d, 3H), 1,28-1,15 (m, 4H).			
50		<p>(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	562,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,44 (brs, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (t, 1H), 1,98-1,95 (m, 4H), 1,77 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,23 (m, 4H).			
51		<p>(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиофен-3-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	562,3

		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 11,44 (brs, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,78 (d, 2H), 3,37 (t, 2H), 2,70 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,15 (t, 1H), 1,98-1,95 (m, 4H), 1,77 (t, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,26-1,23 (m, 4H).	
52		(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиазол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	563,3
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 11,78 (brs, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 10H), 2,24-2,19 (m, 3H), 2,01-1,97 (m, 4H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,30-1,15 (m, 4H).	
53		(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-9-(тиазол-5-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	563,3
		^1H -ЯМР спектр (300 МГц, CDCl_3) δ 11,78 (brs, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,31 (s, 10H), 2,24-2,19 (m, 3H), 2,01-1,97 (m, 4H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,30-1,15 (m, 4H).	
54		(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(1H-имидазол-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-	546,3

		[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,37 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,30 (s, 4H), 2,18-2,16 (m, 3H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,35-1,16 (m, 4H).	
55		(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(1H-имидазол-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	546,3
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,37 (brs, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,37 (s, 6H), 2,30 (s, 4H), 2,18-2,16 (m, 3H), 2,10-1,90 (m, 4H), 1,84-1,77 (m, 1H), 1,57 (s, 3H), 1,35-1,16 (m, 4H).	
56		(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-9-(фуран-3-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	546,3
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,79 (brs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (t, 1H), 1,98-1,96 (m, 4H), 1,82 (t, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,32-1,24 (m, 4H).	
57		(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-	546,3

		9-(фуран-3-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 11,79 (brs, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,15 (t, 1H), 1,98-1,96 (m, 4H), 1,82 (t, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,32-1,24 (m, 4H).		
58		(R)-2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	518,3
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,45 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,64 (t, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 4H), 1,85 (t, 1H), 1,77 (brs, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,34-1,29 (m, 4H).		
59		(S)-2-(транс-4-аминоциклогексил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	518,3
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,45 (d, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,64 (t, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,95-1,91 (m, 4H), 1,85 (t, 1H), 1,77 (brs, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,34-1,29 (m, 4H).		

60		<p>(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	532,3
¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,45 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,81 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (t, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (t, 4H), 1,85 (t, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (brs, 1H), 1,29-1,23 (m, 4H).			
61		<p>(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-9-(фуран-2-ил)-2,4-диметил-2-(транс-4-(метиламино)циклогексил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	532,3
		¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 7,45 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,81 (d, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,35 (t, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (t, 4H), 1,85 (t, 1H), 1,60 (s, 3H), 1,30 (brs, 1H), 1,29-1,23 (m, 4H).	
62		<p>(S)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он</p>	480,3

	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,32 (brs, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,14 (t, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,10 (d, 2H), 1,86 (t, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,56-1,53 (m, 2H).		
63		(R)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(транс-4-(диметиламино)циклогексил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он	480,3
	¹ H-ЯМР спектр (300 МГц, CDCl ₃) δ 12,32 (brs, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77 (d, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,14 (t, 1H), 2,77 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,34 (d, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,10 (d, 2H), 1,86 (t, 1H), 1,64 (m, 2H), 1,60 (s, 3H), 1,56-1,53 (m, 2H).		

Экспериментальный Пример 1 : Оценка активности, ингибирующей метилтрансферазу EZH1/EZH2

Измеряли ингибирующую активность синтезированных соединений, приведённых выше, в отношении метилтрансферазы EZH1 или EZH2. Проведение экспериментов перепоручили Reaction Biology, и активность EZH1 или EZH2 измеряли с использованием радиометрического сцинтилляционного анализа сближения. Для измерения IC₅₀ синтезированных соединений в отношении EZH1 или EZH2, 2,3 нмоль/л EZH1 или EZH2, 1 мкмоль/л гистона H3 (21-44)-lys(биотин), 1,5 мкмоль/л S-аденилметионина (SAM), и 500 нмоль/л ³H-SAM добавляли к соединению или ДМСО с буферным раствором и оставляли реагировать в течение 90 минут при комнатной температуре. Буферный раствор содержал 50 ммоль/л Трис-НСl рН 8,0, 50 ммоль/л NaCl, 1 ммоль/л ЭДТА, 1 ммоль/л DTT, 1 ммоль/л PMSF и 1% ДМСО. Трихлоруксусную кислоту добавляли для завершения реакции, и бусы SPA, покрытые стрептавидином PVT, добавляли с последующим проведением реакции в течение 1 ч при комнатной температуре. Ридер планшетов TopCount NXT использовали для измерения уровня метилирования субстрата пептида. Измеренные значения пересчитывали в процент активности, устанавливая среднее значение для лунок, обработанных ДМСО, как 100% и стандартное среднее значение как 0%. Значения IC₅₀ находили с использованием метода анализа “log(ингибитор) против

нормализованного ответа – переменный наклон” программы GraphPad PRISM v6.

Экспериментальный Пример 2 : Тест по ингибированию роста клеток

Оценивали ингибирование роста клеток синтезированными соединениями в отношении клеток KARPAS-422. Культивируемый штамм клеток готовили при $1,8 \times 10^4$ клеток / 400 мкл и помещали в в 48-луночный планшет. Среду RPMI 1640, содержащую 20% фетальную бычью сыворотку, обрабатывали исследуемыми соединениями, серийно разведёнными до описанных концентраций (от 0,001 до 1000 нмоль, разведения 1/10) с последующим выращиванием в течение 7 суток. Способ CTG использовали для измерения выживаемости клеток, и концентрацию, ингибирующую рост клеток штамма на 50% (GI_{50}), рассчитывали с помощью программного обеспечения GraphPad Prism.

Результаты Экспериментального Примера 1 и Экспериментального Примера 2 приведены в [Таблице 5] ниже.

15 [Таблица 5]

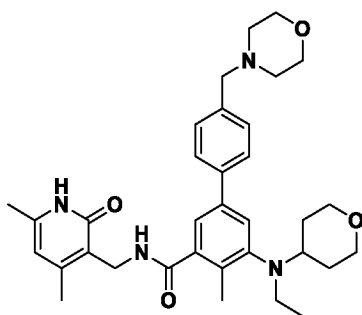
№ соединения	Активность по ингибированию ферментов, IC_{50} , нМ		Активность по ингибированию роста клеток, GI_{50} , нМ
	EZH1	EZH2	KARPAS-422 (EZH2 ^{Y641N} мутант)
1	-	-	10 ~ 100
2	15	0,36	4,5
3	-	-	100 ~ 1,000
4	-	-	-
5	17	1,2	4,5
6	-	-	>1,000
7	-	-	-
8	167	15	3,9
9	-	-	100 ~ 1,000
10	-	-	4,1 ~ 55
11	15	0,35	3,8 ~ 12
12	-	-	>1,000
13	-	-	30
14	-	-	45

15	-	-	-
16	-	-	36
17	-	-	-
18	-	-	27
19	-	-	-
20	-	-	47
21	-	-	18
22	-	-	12 ~ 19
23	12	0,59	3,7 ~ 6,8
24			100 ~ 1,000
25			14
26			46
27			9,8
28			13
29			36
30	8,3 ~ 10	1,2 ~ 1,7	3,9 ~ 8,4
31			>1,000
32	12	2,5	3,4
33			>1,000
34	32	3,4	3,7
35			>1,000
36	-	-	5,8
37			>1,000
38	-	-	5,8
39			>1,000
40	22	2,2	4,4 ~ 5,5
41			>1,000
42	-	-	5,7
43			>1,000
44	14	3,3	5,1
45		-	>1,000
46			7,0
47			>1,000

48	20	3,3	5,5
49	-	-	>1,000
50	22	3,8	4,9
51			>1,000
52	18	2,7	5,9
53			>1,000
54			28
55			>1,000
56			7,2
57			>1,000
58			28
59			>1,000
60			19
61			>1,000
62			
63			
Контроль А	83 ~ 197	2,0 ~ 2,9	19 ~ 114
Контроль В	17 ~ 46	0,73 ~ 2,0	1,3 ~ 15

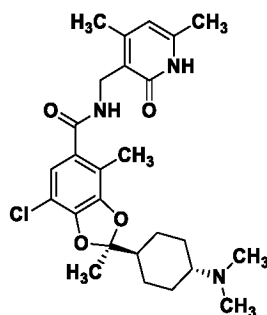
Пример Сравнения

Контроль А представляет собой N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (Таземетостат). Синтез этого соединения описан в Примере осуществления 44 на стр. 220 международной патентной заявки WO2012/142504, а его структура следующая:



Контроль В представляет собой (2R)-7-хлор-2-[транс-4-(диметиламино)циклогексил]-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил]-2,4-диметил-1,3-бензодиоксол-5-карбоксамид (Валеметостат). Синтез этого соединения

описан в Примере осуществления 35 на стр. международной патентной заявки WO2014/141616, а его структура следующая:



Сравнительный Экспериментальный Пример : активность, ингибирующая метилтрансферазу EZH1/EZH2 и эксперимент по ингибированию роста клеток с использованием злокачественных клеток гематологического штамма

Контроль А [N-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-5-(этил(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)-4-метил-4'-(морфолинометил)-[1,1'-бифенил]-3-карбоксамид (Таземетостат)] и Контроль В [(2R)-7-хлор-2-[транс-4-(диметиламино)циклогексил]-N-[(4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил]-2,4-диметил-1,3-бензодиоксоле-5-карбоксамид (Валеметостат)], синтезированные с использованием способов, описанных в примерах сравнения, использовали для проведения экспериментов по измерению активности по ингибированию метилтрансферазы EZH1/EZH2 и ингибированию роста злокачественных клеток гематологического штамма с использованием способов, идентичных способам, описанным в Экспериментальном Примере 1 и Экспериментальном Примере 2.

Результаты приведены в [Таблице 5], приведённой выше.

Как видно из [Таблицы 5], соединения согласно настоящему изобретению обладают превосходной активностью по ингибированию ферментов EZH1 и/или EZH2 по сравнению с контролями, и в результате этого обладают выдающейся ингибирующей активностью в отношении злокачественных клеток гематологического штамма.

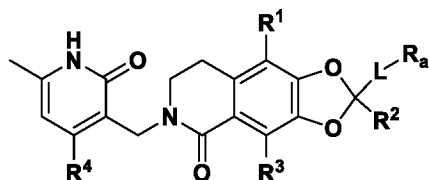
[Промышленная применимость]

Настоящее изобретение относится новым производным соединениям диоксоизохинолинона и их применению. Более конкретно, настоящее изобретение относится к новым производным соединениям диоксоизохинолинона с ингибирующей активностью в отношении EZH1 (энхансер гомолога zeste 1) и/или EZH2 (энхансер гомолога zeste 2), их фармацевтически приемлемым солям, и/или фармацевтической композиции, содержащей указанные соединения.

[ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ]

1. Соединение, выбранное из группы, состоящей из производных соединений диоксоизохинолинона следующей Формулы 1а, его фармацевтически приемлемая соль, оптический изомер, гидрат и сольват:

5 [Формула 1а]



при этом, в Формуле 1а,

R^1 представляет собой H, галоген, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкенил, нитрил, арил, 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, или алифатический гетероцикл, содержащий или не содержащий ненасыщенные связи в частях 5- или 6-членного кольца, при этом указанное кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S;

C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкенил, арил, или 5- или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий от 1 до 3 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, или алифатический гетероцикл, содержащий или не содержащий ненасыщенные связи в частях 5- или 6-членного кольца, при этом указанное кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, и оно замещено или не замещено 1-3 группами, независимо выбранными из следующей группы А;

L представляет собой связь или C_{1-6} алкилен;

R_a представляет собой замещённый C_{5-9} -бициклоалкил;

R^2 представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R^3 представляет собой H, галоген или C_{1-6} алкил;

25 R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси или тио- C_{1-6} алкил;

группа А включает галоген, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси, 5- или 6-членный алифатический гетероцикл, чье кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, при этом указанный C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси и 5- или 6-членный алифатический гетероцикл замещены или не замещены 1-3 группами,

независимо выбранными из следующей группы В;

группа В включает галоген, C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси, 5- или 6-членный алифатический гетероцикл, чье кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S, при этом указанный C₁₋₆ алкил, C₁₋₆ алкокси и 5- или 6-членный алифатический гетероцикл замещены или не замещены 1-3 группами, независимо выбранными из следующей группы С; и,

группа С включает галоген, C₁₋₆ алкил, или 5- или 6-членный алифатический гетероцикл, чье кольцо включает от 1 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, включающей N, O и S.

10 2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R_a представляет собой замещенный бицикло[2.2.2]октил.

3. Соединение по п. 2, отличающееся тем, что указанный замещенный бицикло[2.2.2]октил замещен группой NR⁵R⁶, где R⁵ и R⁶ представляют собой, соответственно и независимо, H или C₁₋₆ алкил.

15 4. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R¹ представляет собой H, галоген, C₁₋₃ алкил, C₂₋₃ алкенил, C₂₋₃ алкинил, C₃₋₅ циклоалкил или C₃₋₅ циклоалкенил.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R² представляет собой метил.

6. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R³ представляет собой метил или галоген.

20 7. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что R⁴ представляет собой метил, пропил, метокси или тиометил.

8. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение Формулы 1а выбрано из группы, состоящей из следующих соединений:

25 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А;

30 9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В;

9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

5 9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А;

9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2,4-диметил-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В;

10 9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

15 9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А;

9-хлор-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-6-((6-метил-4-(метилтио)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В;

20 9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А;

25 9-бром-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В;

30 9-циклопропил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-

g]изохинолин-5(6H)-он;

9-(циклопент-1-ен-1-ил)-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

5 9-циклопентил-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-9-винил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

10

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-этил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-

15

(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4-диметил-9-(проп-1-ен-2-ил)-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-изопропил-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

20

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-9-ethyl-2,4-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

25

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер А;

6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-

30

(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он изомер В;

2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-6-((4-метокси-6-метил-2-оксо-1,2-

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

2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,4,9-триметил-6-((6-метил-2-оксо-4-пропил-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-7,8-дигидро[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

4-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2,9-диметил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он;

4,9-дихлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-2-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он; и

9-хлор-6-((4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)-2-(4-(диметиламино)бицикло[2.2.2]октан-1-ил)-4-метил-7,8-дигидро-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолин-5(6H)-он.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение по любому из пп. 1 - 8 или его фармацевтически приемлемую соль.

10. Фармацевтическая лекарственная форма, содержащая фармацевтическую композицию по п. 9.

11. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 10, выполненная в форме таблетки, пилюли, порошка, капсулы, сиропа или эмульсии.

12. Фармацевтическая лекарственная форма по п. 10, дополнительно содержащая один или более ингредиентов, выбранных из группы, состоящей из фармацевтически приемлемого носителя, адъюванта и носителя.

13. Применение соединения по любому из пп. 1 - 8, или его фармацевтически приемлемая соль для лечения рака или опухоли.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference OPC212449PCT		FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/KR2021/095037	International filing date (<i>day/month/year</i>) 20 May 2021	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 13 August 2020	
Applicant HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.			

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

the international application in the language in which it was filed.

a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

b. This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

the text is approved as submitted by the applicant.

the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

as suggested by the applicant.

as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/095037

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 491/056(2006.01)i; A61K 31/4738(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 491/056(2006.01); A61K 31/4741(2006.01); A61K 31/4743(2006.01); A61P 37/00(2006.01); C07D 401/06(2006.01); C07D 405/12(2006.01); C07D 405/14(2006.01); C07D 471/04(2006.01); C07D 491/04(2006.01); C12N 9/10(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO Internal), STN (Registry, Caplus), Pubchem, google & keyword: dioxoisoquinolinone derivative, Enhancer of zeste homolog (EZH), cancer		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019-226491 A1 (CONSTELLATION PHARMACEUTICALS, INC.) 28 November 2019 (2019-11-28) paragraphs [0006], [0029], [0040], [0041], [0044], [0045], [0048], [0066]-[0082], [0087]; claims 1-4, 14-18	1-16
A	US 2017-0073335 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 16 March 2017 (2017-03-16) paragraphs [0159]-[0162], [0384], [0385], [0392], [0468], [0479]; claims 1, 8-12	1-16
A	KUNG, P.-P. et al., "Design and synthesis of pyridone-containing 3, 4-dihydroisoquinoline-1(2H)-ones as a novel class of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) inhibitors", Journal of medicinal chemistry, 2016, Vol. 59, No. 18, pages 8306-8325 abstract; tables 2, 4	1-16
A	US 2015-0175572 A1 (PFIZER INC.) 25 June 2015 (2015-06-25) the whole document	1-16
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 August 2021		Date of mailing of the international search report 27 August 2021
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Jung, Da Won Telephone No. +82-42-481-5373

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/095037

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013-067302 A1 (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY (NO. 2) LIMITED) 10 May 2013 (2013-05-10) the whole document	1-16
PX	KR 10-2020-0101219 A (HANMI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 27 August 2020 (2020-08-27) claims 1-14	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/095037

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2019-226491	A1	28 November 2019	CA	3100977	A1	28 November 2019
				CN	112262143	A	22 January 2021
				EP	3797108	A1	31 March 2021
				US	2021-0206776	A1	08 July 2021
US	2017-0073335	A1	16 March 2017	AU	2015-232543	A1	15 September 2016
				AU	2015-232543	A2	31 August 2017
				AU	2015-232543	A9	26 September 2019
				AU	2015-232543	B2	26 September 2019
				CA	2942883	A1	24 September 2015
				CA	2942883	C	04 December 2018
				CN	106132954	A	16 November 2016
				CN	106132954	B	08 January 2019
				DK	3121175	T3	09 March 2020
				EP	3121175	A1	25 January 2017
				EP	3121175	A4	02 August 2017
				EP	3121175	B1	04 December 2019
				ES	2774900	T3	23 July 2020
				HR	P20200354	T1	12 June 2020
				HU	E049417	T2	28 September 2020
				IL	247836	A	31 December 2019
				JP	5806438	B1	10 November 2015
				KR	10-2016-0132391	A	18 November 2016
				LT	3121175	T	10 March 2020
				MX	2016011825	A	16 December 2016
				MX	370676	B	19 December 2019
				NZ	723312	A	25 October 2019
				PH	12016501813	A1	07 November 2016
				PH	12016501813	B1	07 November 2016
				PL	3121175	T3	01 June 2020
				PT	3121175	T	05 March 2020
				RS	60022	B1	30 April 2020
				RU	2016140420	A	18 April 2018
				RU	2016140420	A3	08 August 2018
				RU	2679131	C2	06 February 2019
				SG	11201607006	TA	28 October 2016
				SI	3121175	T1	31 July 2020
TW	201620900	A	16 June 2016				
TW	I648275	B	21 January 2019				
US	10017500	B2	10 July 2018				
US	10954219	B2	23 March 2021				
US	2018-0282313	A1	04 October 2018				
WO	2015-141616	A1	24 September 2015				
ZA	201605622	B	27 September 2017				
US	2015-0175572	A1	25 June 2015	AR	094174	A1	15 July 2015
				AU	2013-365908	A1	11 June 2015
				AU	2013-365908	B2	20 July 2017
				AU	2013-365908	C1	25 January 2018
				BR	112015014678	A2	11 July 2017
				CA	2893339	A1	26 June 2014
				CA	2893339	C	13 June 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/095037

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CL 2015001733 A1	23 October 2015
		CN 104870435 A	26 August 2015
		CN 104870435 B	07 December 2016
		CR 20150279 A	03 September 2015
		CR 20200273 A	23 September 2020
		CU 20150062 A7	27 November 2015
		CU 24414 B1	03 May 2019
		CY 1119883 T1	27 June 2018
		DK 2935238 T3	22 January 2018
		DK 3339303 T3	10 August 2020
		DO P2015000157 A	30 November 2015
		EA 028317 B1	30 November 2017
		EA 201590879 A1	30 December 2015
		EC SP15031579 A	31 August 2017
		EP 2935238 A1	28 October 2015
		EP 2935238 B1	27 December 2017
		EP 3339303 A1	27 June 2018
		EP 3339303 B1	24 June 2020
		EP 3339303 B9	21 July 2021
		ES 2658974 T3	13 March 2018
		ES 2808987 T3	02 March 2021
		GE P201706718 B	10 August 2017
		GT 201500190 A1	21 January 2016
		HK 1208866 A1	18 March 2016
		HR P20180060 T1	23 February 2018
		HR P20201194 T1	13 November 2020
		HU E038238 T2	29 October 2018
		HU E050009 T2	30 November 2020
		IL 239520 A	31 May 2018
		JP 2016-507497 A	10 March 2016
		JP 5909308 B2	26 April 2016
		KR 10-1712441 B1	07 March 2017
		KR 10-2015-0100823 A	02 September 2015
		LT 2935238 T	26 February 2018
		LT 3339303 T	10 September 2020
		MA 38175 A1	31 August 2018
		MA 38175 B1	30 November 2018
		MD 20150052 A2	31 December 2015
		MD 4664 B1	31 December 2019
		MD 4664 C9	31 July 2020
		ME 02980 B	20 October 2018
		ME 03793 B	20 April 2021
		MX 2015008058 A	30 October 2015
		NO 2961649 T3	17 February 2018
		NZ 708801 A	31 August 2018
		PE 20151090 A1	07 August 2015
		PH 12015501367 A1	02 September 2015
		PH 12015501367 B1	02 September 2015
		PL 2935238 T3	30 May 2018
		PL 3339303 T3	25 January 2021

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/095037

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		PT 2935238 T	09 February 2018
		PT 3339303 T	30 July 2020
		RS 56815 B1	30 April 2018
		RS 60582 B1	31 August 2020
		SG 11201504076 XA	29 June 2015
		SI 2935238 T1	30 April 2018
		SI 3339303 T1	30 September 2020
		TN 2015000281 A1	03 October 2016
		TR 201802791 T4	21 March 2018
		TW 201446753 A	16 December 2014
		TW 1546293 B	21 August 2016
		UA 111305 C2	11 April 2016
		US 10246433 B2	02 April 2019
		US 2014-0179667 A1	26 June 2014
		US 2017-0233368 A1	17 August 2017
		US 9040515 B2	26 May 2015
		UY 35225 A	31 July 2014
		UY 38712 A	30 June 2020
		ZA 201504437 B	27 July 2016
<hr/>			
WO	2013-067302	A1	10 May 2013
			None
<hr/>			
KR	10-2020-0101219	A	27 August 2020
		TW	202045512 A
		WO	2020-171606 A1
			27 August 2020
<hr/>			