



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 217/16 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 221/20 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003102888/04, 30.07.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
30.07.2001

(30) Приоритет: 01.08.2000 JP 2000-232911

(43) Дата публикации заявки: 27.08.2004

(45) Опубликовано: 20.03.2006 Бюл. № 8

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: GB 11222212 A, 31.07.1968. WO 9729079
A1, 14.08.1997. SU 1551245 A3, 15.03.1990.
SU 1681724 A3, 30.09.1991.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 31.01.2003(86) Заявка РСТ:
JP 01/06541 (30.07.2001)(87) Публикация РСТ:
WO 02/10135 (07.02.2002)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ОГАВА Микио (JP),
ТАКАОКА Есиказу (JP),
ОХХАТА Акира (JP)

(73) Патентообладатель(и):

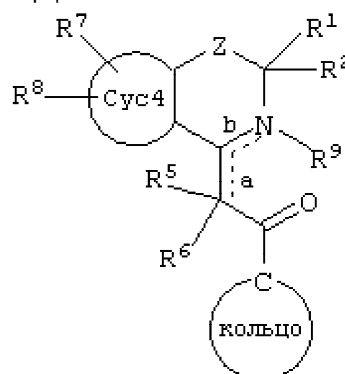
ОНО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3,4-ДИГИДРОИЗОХИНОЛИНА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ АГЕНТ, ВКЛЮЧАЮЩИЙ ЕГО В КАЧЕСТВЕ АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА

(57) Реферат:

Предложено производное 3,4-дигидроизохинолина формулы (I) или его нетоксичная соль и фармацевтический агент, включающий его в качестве активного ингредиента (где все символы имеют такие же значения, как указано в описании). Соединение формулы (I) обладает агонистическим действием на CB2-рецептор и, следовательно, оно пригодно для профилактики и/или лечения различных заболеваний, таких как астма, назальная аллергия, атопический дерматит, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, иммунная дисфункция, послеоперационная боль,

карциноматозная боль. 3 н. и 11 з.п. ф-лы, 33 табл.



(I)



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 217/16 (2006.01)

A61K 31/473 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 409/06 (2006.01)

C07D 221/20 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 413/06 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2003102888/04, 30.07.2001

(24) Effective date for property rights: 30.07.2001

(30) Priority: 01.08.2000 JP 2000-232911

(43) Application published: 27.08.2004

(45) Date of publication: 20.03.2006 Bull. 8

(85) Commencement of national phase: 31.01.2003

(86) PCT application:
JP 01/06541 (30.07.2001)(87) PCT publication:
WO 02/10135 (07.02.2002)

Mail address:
129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj

(72) Inventor(s):

OGAVA Mikio (JP),
TAKAOKA Esikazu (JP),
OKhKhATA Akira (JP)

(73) Proprietor(s):

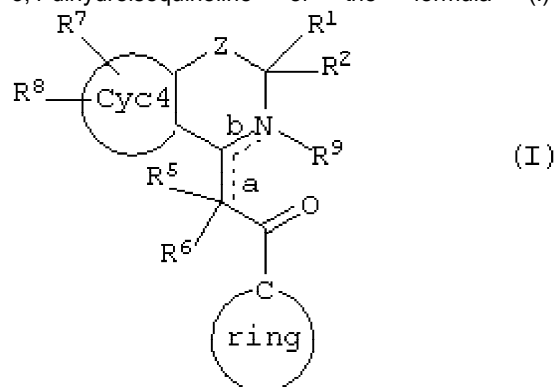
ONO FARMAS'JuTIKAL KO., LTD. (JP)

(54) DERIVATIVES OF 3,4-DIHYDROISOQUINOLINE AND PHARMACEUTICAL AGENT COMPRISING ITS AS ACTIVE COMPONENT

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, pharmacy.

SUBSTANCE: invention proposes derivative of 3,4-dihydroisoquinoline of the formula (I)



or its nontoxic salt and a pharmaceutical agent comprising its as an active component (wherein all symbols have the same values as given in description). Compound of the formula (I) possesses agonistic effect on CB2-receptors and, therefore, it can be used for prophylaxis and/or treatment of different diseases, for example, asthma, nasal allergy, atopic dermatitis, autoimmune diseases, rheumatic arthritis, immune dysfunction, postoperative pain and carcinomatous pain.

EFFECT: valuable medicinal properties of derivatives.

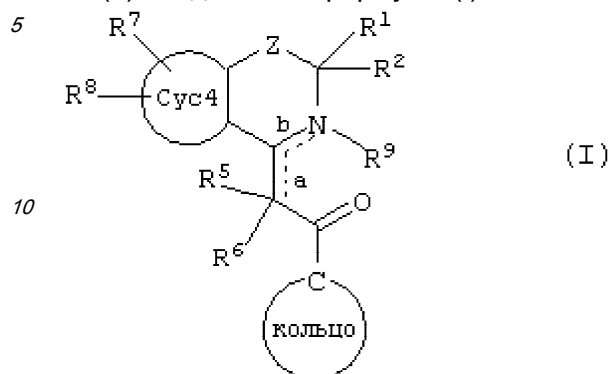
14 cl, 33 tbl, 561 ex

Область техники

Настоящее изобретение относится к производному 3,4-дигидроизохинолина.

Более конкретно, настоящее изобретение относится к

(1) соединению формулы (I)



(где все символы имеют такие же значения, как описано ниже) и его нетоксичной соли,

(2) способу его получения и

(3) фармацевтическому агенту, включающему его в качестве активного ингредиента.

Предпосылки создания изобретения

Каннабиноид является родовым названием Δ^9 -тетрагидроканнабинола (сокращен далее как Δ^9 -THC), который является основным ингредиентом марихуаны и который получают из конопли, и его аналогов (Dewey, Pharmacol. Rev., 38, 15-178 (1996)), известен как вещество, которое вызывает эйфорию, сонливость, галлюцинацию, снимает психическое напряжение и т.д. (Hollister, Pharmacol. Rev., 38, 1-20 (1986)).

Помимо предыдущих действий на центральную нервную систему сообщается, что у систематических потребителей марихуаны снижается реакционная способность лимфоцитов (Naha et al., Science, 183, 419-420 (1974)), что марихуана или Δ^9 -THC снижает способность лейкоцитов к миграции и функцию макрофагов in vitro (Schwartzfarb et al., J. Clin. Pharmacol., 14, 35-41 (1974); Lopez-Capero et al., J. Leuk. Biol., 39, 679-686 (1986)) и что она снижает резистентность к вирусной инфекции (Morahan etc., Infect. Immun., 23, 670-674 (1979)) и т.д. Эти факты означают, что каннабиноиды действуют не только на центральную нервную систему, но также на периферическую систему (особенно иммунную систему).

Первым описанным рецептором каннабиноида является CB1-рецептор, который клонировали из библиотеки кДНК коры головного мозга в 1990 (Matsuda et al., Nature, 346, 561-564 (1990)). Впоследствии CB2-рецептор клонировали из библиотеки кДНК HL-60, клеточной линии промиелогенного лейкоза человека (Murano et al., Nature, 365, 61-65 (1993)). Обнаружено, что CB1-рецепторы в основном экспрессируются в головном мозге и CB2-рецепторы экспрессируются в тех клетках, которые являются ответственными за иммунитет, например в клетках селезенки.

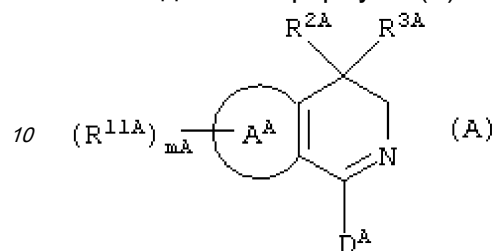
В течение продолжительного времени задумывали приспособить каннабиноиды для медицинского использования (Mechoulam, CRC Press, Boca Ration., 1-20 (1986); Razdan et al., Med. Res. Rev., 3, 119-146 (1983)) и некоторые из них уже использовали в качестве лекарственного средства в медицине, например цезамет (Ward and Holmes, Drugs, 30, 127-144 (1985)). Предполагается, что они оказывают действие через CB1-рецептор.

С другой стороны, физиологическая роль CB2-рецептора, который является периферическим рецептором, еще достаточно не изучена, но предполагается, что соединение, которое действует специфически на CB2-рецептор (агонист, антагонист), модулирует воспаление и/или иммунную систему. Кроме того, предполагается, что он является эффективным для снятия боли при воспалении (Calignano et al., Nature, 394, 277-281 (1998)).

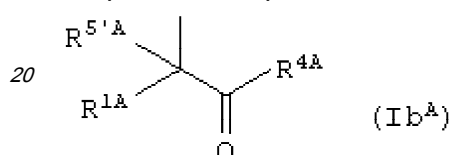
Это служит доказательством того, что те соединения, которые действуют специфически

на CB2-рецептор, полезны для профилактики и/или лечения различных заболеваний, таких как астма, назальная аллергия, атопический дерматит, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, иммунная дисфункция, послеоперационная боль, карциноматозная боль и т.д.

5 Известны следующие производные изохинолина. Например, в JP63-280069(A) описано, что соединение формулы (A)



¹⁵ (где A^A представляет бензо или тиено и R^{2A} и R^{3A} представляют независимо водород или (C1-5)алкил или, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членный карбоцикл, и R^{11A} представляет (C1-4)алкил, галоген, гидроксид и mA равно 0, 1, 2 или 3, когда A^A представляет бензо, D^A представляет Ib^A и т.д.:



R^{1A} представляет водород, (C1-10)алкил и т.д., R^{5A} представляет водород или (C1-4)алкил, R^{4A} представляет (C1-4)алкокси или $-NR^{9A}R^{10A}$ (где R^{9A} и R^{10A} представляют независимо водород, C1-12-разветвленный или неразветвленный алкил, алкенил или алкинил и т.д. или R^{9A} и R^{10A} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или пиперазинил и т.д.)) обладает кардиозащитной активностью (группы выбраны в качестве примеров описания).

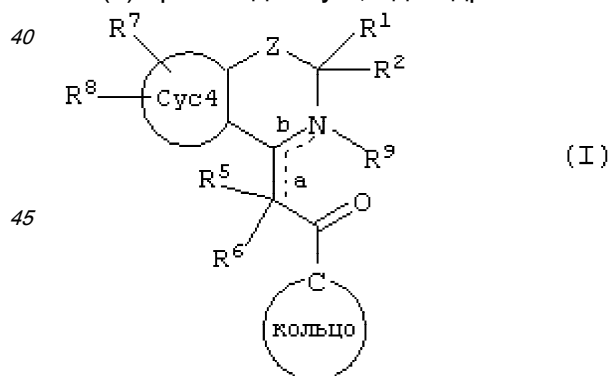
В Khim. Geterotsikl. Soedin., 946-949, 7 (1994) описано соединение, 2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилметан-1-он (регистр. №163769-77-5).

Описание изобретения

Авторы настоящего изобретения провели интенсивное исследование для обнаружения таких соединений, которые специфически связываются с CB2-рецептором, при этом обнаружили, что производное 3,4-дигидроизохинолина формулы (I) позволяет достигнуть эту цель и создали настоящее изобретение.

Настоящее изобретение относится к

(1) производному 3,4-дигидроизохинолина формулы (I)



⁵⁰ (где R^1 и R^2 представляют, каждый независимо,

1) водород или

2) C1-8-алкил или

R^1 и R^2 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

Сус1, при условии, что R^1 и R^2 не представляют водород одновременно.

Z представляет

1) $-CR^3R^4$ или

2) $-O-$,

5 R^3 и R^4 представляют, каждый независимо,

1) водород,

2) C1-8-алкил,

3) C1-8-алкокси или

4) гидроксид или

10 R^3 и R^4 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

Сус1 или $-C(O)-$,

R^5 и R^6 представляют, каждый независимо,

1) водород или

2) C1-8-алкил, или

15 R^5 и R^6 , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют

Сус1,

Сус1, представленные R^1 и R^2 , R^3 и R^4 и R^5 и R^6 , представляют, каждый независимо,

1) C3-10-циклоалкил или

20 2) 3-10-членный моноциклический гетероцикл, включающий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы,

Сус1 может быть замещен R^{10} .

R^{10} представляет 1) C1-8-алкил, 2) C1-8-алкокси, 3) гидроксид, 4) $-COOR^{11}$, 5) кето,

6) $-SO_2R^{12}$ или 7) $-COR^{13}$,

25 R^{11} представляет водород или C1-8-алкил,

R^{12} и R^{13} представляют 1) C1-8-алкил или 2) фенил, который может быть замещен C1-8-алкилом,

R^7 и R^8 представляют, каждый независимо,

1) водород,

30 2) C1-8-алкил,

3) C1-8-алкокси,

4) гидроксид,

5) циано,

6) галоген,

35 7) $-COOR^{14}$,

8) $-CONR^{15}R^{16}$,

9) Сус2,

10) C2-8-алкенил,

11) C2-8-алкинил,

40 12) $-NR^{51}R^{52}$,

13) нитро,

14) формил,

15) C2-8-ацил,

45 16) C1-8-алкил, замещенный гидроксид, C1-8-алкокси, Сус2, $-NR^{51}R^{52}$ или $-NR^{53}-Сус2$,

17) $-NR^{54}COR^{55}$,

18) $-NR^{56}SO_2R^{57}$,

19) $-SO_2NR^{58}R^{59}$,

20) C2-8-алкенил, замещенный $-COOR^{14}$,

50 21) $-CH=N-OH$,

22) $-(C1-8-алкилен)-NR^{60}-(C1-8-алкилен)-R^{61}$ или

23) C1-8-алкилтио.

R^{14} представляет водород или C1-8-алкил,

R^{15} и R^{16} представляют, каждый независимо, водород или C1-8-алкил,
 R^{51} и R^{52} , R^{58} и R^{59} представляют, каждый независимо, водород или C1-8-алкил,
 R^{53} , R^{54} , R^{56} и R^{60} представляют, каждый независимо, водород или C1-8-алкил,
 R^{55} представляет водород, C1-8-алкил или C1-8-алкокси,
 R^{57} представляет C1-8-алкил,
 R^{61} представляет $-NR^{62}R^{63}$ или гидроксид,
 R^{62} и R^{63} представляет, каждый независимо, водород или C1-8-алкил.



далее указывается как "кольцо",
представляет Cус2, но атом, который присоединен к карбонилу, является углеродом.
Cус2, представленные R^7 , R^8 и "кольцом", означают, каждый независимо,
1) C3-15-моно-, -би- или -трициклическое (конденсированное или спиро) карбокольцо или
2) 3-15-членное моно-, -би- или -трициклическое (конденсированное или спиро)
гетерокольцо, включающее 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы,
Cус2 может быть замещен 1-5 R^{17} .
 R^{17} представляет
1) C1-8-алкил, 2) C2-8-алкенил, 3) C2-8-алкинил, 4) C1-8-алкокси, 5) C1-8-алкилтио,
6) гидроксид, 7) галоген, 8) нитро, 9) кето, 10) карбоксид, 11) формил, 12) циано,
13) $-NR^{18}R^{19}$, 14) фенил, фенокси или фенилтио, который может быть замещен 1-5 R^{20} ,
15) C1-C8-алкил, C2-8-алкенил, C1-8-алкокси или C1-8-алкилтио, который может быть
замещен 1-5 R^{21} , 16) $-OCOR^{22}$, 17) $-CON^{23}R^{24}$, 18) $-SO_2N^{25}R^{26}$, 19) $-COOR^{27}$,
20) $-COCOOR^{28}$, 21) $-COR^{29}$, 22) $-COCOR^{30}$, 23) $-NR^{31}COR^{32}$, 24) $-SO_2R^{33}$,
25) $-NR^{34}SO_2R^{35}$ или 26) $-SOR^{64}$,
 R^{18} и R^{19} , R^{31} и R^{34} представляют, каждый независимо, водород или C1-8-алкил,
 R^{20} и R^{21} представляют C1-8-алкил, C1-8-алкокси, гидроксид, галоген, нитро или $-COOR^{36}$,
 R^{22} и R^{64} представляют, каждый независимо, C1-8-алкил,
 R^{23} и R^{24} , R^{25} и R^{26} представляют, каждый независимо, водород, C1-8-алкил или фенил,
 R^{27} , R^{28} , R^{29} , R^{30} , R^{32} , R^{33} и R^{35} представляют 1) C1-8-алкил, 2) C2-8-алкенил, 3) C1-8-
алкил, замещенный 1-5 R^{37} , 4) дифенилметил, 5) трифенилметил, 6) Cус3, 7) C1-8-алкил
или C2-8-алкенил, замещенный Cус3, 8) C1-8-алкил, замещенный $-O-Cус3$, $-S-Cус3$
или $-SO_2-Cус3$,
 R^{36} представляет водород или C1-8-алкил,
 R^{37} представляет C1-8-алкокси, C1-8-алкилтио, бензилокси, галоген, нитро или $-COOR^{38}$,
 R^{38} представляет водород, C1-8-алкил или C2-8-алкенил,
Cус3 представляет
1) C3-15-моно-, -би- или -трициклическое (конденсированное или спиро) карбокольцо или
2) 3-15-членное моно-, -би- или -трициклическое (конденсированное или спиро)
гетерокольцо, включающее 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы,
Cус3 может быть замещен 1-5 R^{39} .
 R^{39} представляет
1) C1-8-алкил,
2) C2-8-алкенил,
3) C2-8-алкинил,
4) C1-8-алкокси,
5) C1-8-алкилтио,
6) гидроксид,
7) галоген,

8) нитро,

9) кето,

10) циано,

11) бензил,

5 12) бензилокси,

13) C1-C8-алкил, C1-8-алкокси или C1-8-алкилтио, замещенный 1-5 R⁴⁰,

14) фенил, фенокси, фенилтио, фенилсульфонил или бензоил, который может быть замещен 1-5 R⁴¹,

15) -OCOR⁴²,

10 16) -SO₂R⁴³,

17) -NR⁴⁴COR⁴⁵,

18) -SO₂NR⁴⁶R⁴⁷,

19) -COOR⁴⁸ или

15 20) -NR⁴⁹R⁵⁰,

R⁴⁰ представляет галоген,

R⁴¹ представляет C1-C8-алкил, C1-8-алкокси, галоген или нитро,

R⁴², R⁴³ и R⁴⁵ представляют C1-8-алкил,

R⁴⁴ и R⁴⁸ представляют водород или C1-C8-алкил,

20 R⁴⁶ и R⁴⁷, R⁴⁹ и R⁵⁰ представляют, каждый независимо, водород или C1-C8-алкил.

Сус4 представляет

1) C5-7-моноциклическое карбокольцо или

2) C5-7-членное моноциклическое гетерокольцо, включающее 1-2 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из кислорода, азота или серы,

25 а (называется ниже пунктирной линией а)

и

б (называется ниже пунктирной линией б)

30 представляют

1) связь или 2) двойную связь.

R⁹ 1) отсутствует или 2) представляет водород, при условии, что

1) когда пунктирная линия а представляет связь, то пунктирная линия б представляет двойную связь и R⁹ отсутствует,

35 2) когда пунктирная линия а представляет двойную связь, то пунктирная линия б

представляет связь, R⁹ представляет водород и R⁶ отсутствует, и

3) исключен 2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он), или его нетоксичной соли,

(2) способу его получения и

40 (3) фармацевтическому агенту, включающему его в качестве активного ингредиента.

В формуле (I) C1-8-алкил представляет метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, гептил, октил и их изомеры.

В формуле (I) C2-8-алкенил представляет этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил, гептенил, октенил и их изомеры.

45 В формуле (I) C2-8-алкинил представляет этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, гептинил, октинил и их изомеры.

В формуле (I) C1-8-алкокси представляет метокси, этокси, пропокси, бутокси, пентокси, гексокси, гептокси, октокси и их изомеры.

50 В формуле (I) C1-8-алкилтио представляет метилтио, этилтио, пропилтио, бутилтио, пентилтио, гексилтио, гептилтио, октилтио и их изомеры.

В формуле (I) галоген означает атом хлора, брома, фтора, иода.

В формуле (I) C3-10-циклоалкил представляет циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил.

В формуле (I) C2-8-ацил представляет ацетил, пропаноил, бутаноил, пентаноил, гексаноил, гептаноил, октаноил и их изомеры.

В формуле (I) C1-8-алкилен представляет метилен, этилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, гептаметилен, октаметилен и их изомеры.

5 В формуле (I) C5-7-моноклическое карбокольцо представляет, например, цикlopentan, циклогексан, циклогептан, цикlopентен, циклогексен, циклогептен, цикlopентадиен, циклогексадиен, циклогептадиен, бензол и т.д.

В формуле (I) 5-7-членное моноклическое гетерокольцо, включающее 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, представляет собой 5-7-членный
10 моноклический гетероарил, включающий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или его частично или полностью насыщенные аналоги.

5-7-Членный моноклический гетероарил, включающий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, представляет, например, пиррол, имидазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, азапин, диазепин, фуран, пиран, оксепин,
15 тιοфен, тиан (тиопиран), тиепин, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, оксазин, оксазепин, тиазин, тиазепин и т.д.

Частично или полностью насыщенный 5-7-членный моноклический гетероарил, включающий 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, представляет, например, кольцо пирролина, пирролидина, имидазолина, имидазолидина, пиразолина, пиразолидина, дигидропиридина, тетрагидропиридина, пиперидина, дигидропиразина, тетрагидропиразина, пиперазина, дигидропиримидина, тетрагидропиримидина, пергидропиримидина, дигидропиридазина, тетрагидропиридазина, пергидропиридазина, дигидроазепина, тетрагидроазепина, пергидроазепина, дигидродиазепина, тетрагидродиазепина, пергидродиазепина, дигидрофурана, тетрагидрофурана,
25 дигидропирана, тетрагидропирана, дигидротιοфена, тетрагидротιοфена, дигидротиана (дигидротιοпирана), тетрагидротиана (тетрагидротιοпирана), дигидрооксазола, тетрагидрооксазола, дигидроизоксазола, тетрагидроизоксазола, дигидротиазола, тетрагидротиазола, дигидроизотиазола, тетрагидроизотиазола, тетрагидрооксазепина, пергидрооксазепина, тетрагидротиазепина, пергидротиазепина, морфина, тиоморфина,
30 диоксолана, диоксана, дитиолана, дитиана и т.д.

В формуле (I) 3-10-членное моноклическое гетерокольцо, включающее 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, представляет 3-10-членный моноклический гетероарил, включающий 1-2 гетероатома, выбранных из 1-2 атомов кислорода, азота или серы, и его полностью насыщенный аналог.

35 Полностью насыщенный 3-10-членный моноклический гетероарил, включающий 1-2 гетероатома, выбранных из 1-2 атомов кислорода, азота или серы, представляет, например, кольцо пирролидина, имидазолидина, пиразолидина, пиперидина, пиперазина, пергидропиримидина, пергидропиридазина, пергидроазепина, пергидродиазепина, тетрагидрофурана, тетрагидропирана, тетрагидротιοфена, тетрагидротиана (тетрагидротιοпирана), тетрагидрооксазола, тетрагидроизоксазола, тетрагидротиазола, тетрагидроизотиазола, пергидрооксазепина, пергидротиазепина, морфолина, тиоморфолина, диоксолана, диоксана, дитиолана, дитиана и т.д.

В формуле (I) C3-15-моно-, -би- или -трициклическое (конденсированное или спиро) карбокольцо представляет, например, циклопропан, циклобутан, цикlopentan, циклогексан, циклогептан, циклооктан, циклононан, циклодекан, циклоундекан, циклододекан, циклотридекан, цикlopентен, циклогексен, циклогептен, циклооктен, цикlopентадиен, циклогексадиен, циклогептадиен, циклооктадиен, бензол, инден, нафталин, индан, тетрагидронафталин, бицикло[3,3,0]октан, бицикло[4,3,0]нонан, бицикло[4,4,0]декан, спиро[4,4]нонан, спиро[4,5]декан, спиро[5,5]ундекан, флуорен,
50 антрацен, 9,10-дигидроантрацен, бицикло[3,1,1]гептан, бицикло[3,3,1]-2-гептен, адамантан, норадамантан, бицикло[2,2,2]октан и т.д.

В формуле (I) C3-15-членное моно-, -би- или -трициклическое (конденсированное или спиро) гетерокольцо, включающее 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или

серы, представляет С3-15-членный моно-, -би- или -трициклический (конденсированный или спиро) гетероарил, включающий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, или его частично или полностью насыщенные аналоги.

С3-15-членный моно-, -би- или -трициклический (конденсированный или спиро) гетероарил, включающий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, представляет, например, пиррол, имидазол, триазол, тетразол, пиразол, пиридин, пиразин, пиримидин, пиридазин, азепин, диазепин, фуран, пиран, оксепин, тиофен, тиан (тиопиран), тиепин, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, фуразан, оксадиазол, оксазин, оксадиазин, оксазепин, оксадиазепин, тиадиазол, тиазин, тиадиазин, тиазепин, тиадиазепин, индол, изоиндол, бензофуран, изобензофуран, бензотиофен, изобензотиофен, индазол, хинолин, изохинолин, фталазин, нафтиридин, хиноксалин, хиназолин, циннолин, бензоксазол, бензотиазол, бензоимидазол, пиазоло[5,4-b]пиридин, бензоксепин, бензоксазепин, бензоксадиазепин, бензодиазепин, бензофуразан, бензотиадиазол, бензотриазол, карбазол, акридин, дибензофуран, дибензотиофен, фенотиазин и т.д.

Частично или полностью насыщенный С3-15-членный моно-, -би- или -трициклический (конденсированный или спиро) гетероарил, включающий 1-4 гетероатома, выбранных из кислорода, азота или серы, представляет, например, кольцо пирролина, пирролидина, имидазолина, имидазолидина, пиазолина, пиазолидина, триазолина, триазолидина, тетразолина, тетразолидина, дигидропиридина, тетрагидропиридина, пиперидина, дигидропиразина, тетрагидропиразина, пиперазина, дигидропиримидина, тетрагидропиримидина, пергидропиримидина, дигидропиридазина, тетрагидропиридазина, пергидропиридазина, дигидроазепина, тетрагидроазепина, пергидроазепина, дигидродиазепина, тетрагидродиазепина, пергидродиазепина, дигидрофурана, тетрагидрофурана, дигидропирана, тетрагидропирана, дигидротиофена, тетрагидротиофена, дигидротиана (дигидротиопирана), тетрагидротиана (тетрагидротиопирана), дигидрооксазола, тетрагидрооксазола (оксазолидина), дигидроизоксазола, тетрагидроизоксазола (изоксазолидина), дигидротиазола, тетрагидротиазола (тиазолидина), дигидроизотиазола, тетрагидроизотиазола (изотиазолидина), дигидрооксадизола, тетрагидрооксадиазола (оксадиазолидина), дигидротиадиазола, тетрагидротиадиазола (тиадиазолидина), дигидротиазина, тетрагидротиазина, дигидротиадиазина, тетрагидротиадиазина, дигидротиазепина, тетрагидротиазепина, пергидротиазепина, дигидротиадиазепина, тетрагидротиадизепина, пергидротиазепина, морфина, тиомофина, индолина, изоиндолина, дигидробензофурана, пергидробензофурана, дигидроизобензофурана, пергидроизобензофурана, дигидробензотиофена, пергидробензотиофена, дигидроизобензотиофена, пергидроизобензотиофена, дигидроиндазола, пергидроиндазола, дигидрохинолина, тетрагидрохинолина, пергидрохинолина, дигидроизохинолина, тетрагидроизохинолина, пергидроизохинолина, дигидрофталазина, тетрагидрофталазина, пергидрофталазина, дигидронафтиридина, тетрагидронафтиридина, пергидронафтиридина, дигидрохиноксалина, тетрагидрохиноксалина, пергидрохиноксалина, дигидрохиназолина, тетрагидрохиназолина, пергидрохиназолина, дигидроциннолина, тетрагидроциннолина, пергидроциннолина, дигидробеноксазола, пергидробеноксазола, дигидробензотиазола, пергидробензотиазола, дигидробензимидазола, пергидробензимидазола, дигидрокарбазола, тетрагидрокарбазола, пергидрокарбазола, дигидроакридина, тетрагидроакридина, пергидроакридина, дигидродибензофурана, дигидродибензотиофена, тетрагидродибензофурана, тетрагидродибензотиофена, пергидродибензофурана, пергидродибензотиофена, диоксолана, диоксана, дитиолана, дитиана, бензодиоксана, хромана, бензодитиолана, бензодитиана, 2,4,6-триоксаспиро[бицикло[3,3,0]оксан-3,1'-циклогексан]-1,3-диоксорано[4,5-g]хромена, 2-оксабицикло[2,2,1]гептана и т.д.

Если не оговорено определенно, все изомеры включены в настоящее изобретение. Например, алкильные, алкокси и алкиленовые группы включают группы с неразветвленной цепью, а также с разветвленной цепью. Кроме того, в настоящее изобретение включены

все изомеры у двойной(ых) связи(ей), кольца(ец), конденсированного(ых) кольца(ец) (E-, Z-, цис-, транс-изомеры), изомеры, образованные у асимметричного углерода(ов) и т.д., (R-, S-, α -, β -изомер, энантиомер, диастереомер), оптически активные изомеры, имеющие оптическое вращение (D-, L-, d-, l-изомер), полярные соединения, разделяемые хроматографией (более полярное соединение, менее полярное соединение), равновесные соединения, их смеси с произвольными отношениями и рацемические смеси.

В настоящем изобретении, как может легко понять специалист в данной области, символ

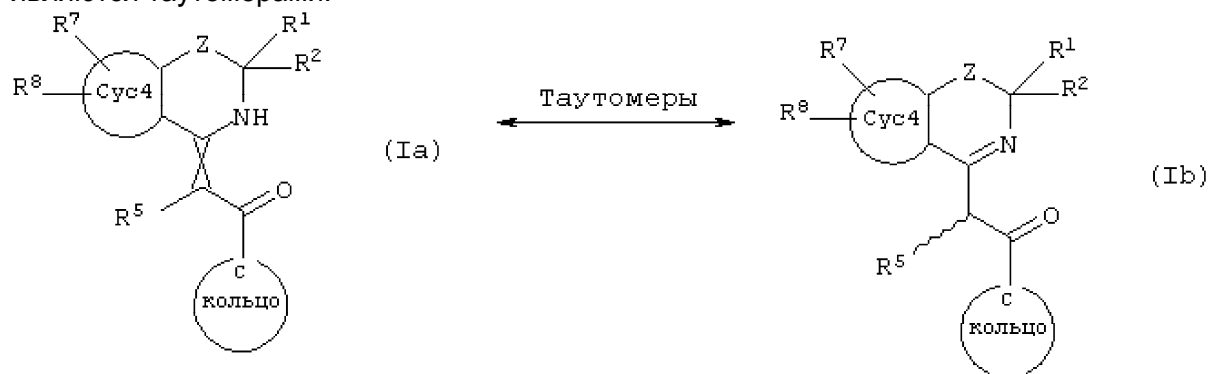
указывает, что заместитель, присоединенный к нему, находится позади листа (α -положение), если не указано иначе,

указывает, что заместитель, присоединенный к нему, находится впереди листа (β -положение), если не указано иначе,

указывает, что заместитель, присоединенный к нему, находится в β -положении или α -положении или их смеси, и

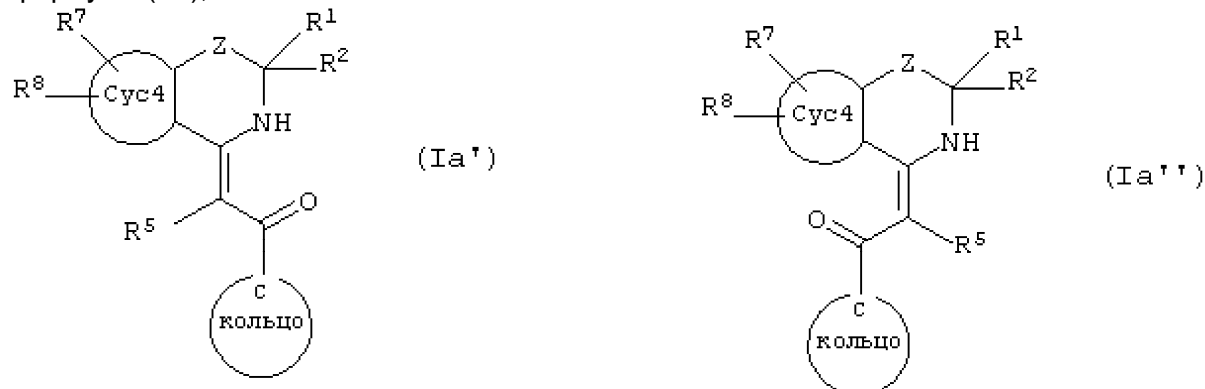
указывает, что заместитель, присоединенный к нему, является смесью заместителя в β -положении и α -положении.

В соединениях формулы (I) соединение, у которого пунктирная линия а является двойной связью, пунктирная линия b является одинарной связью, R⁹ представляет водород и R⁶ отсутствует, т.е. соединение формулы (Ia), и соединение, у которого пунктирная линия а является одинарной связью, пунктирная линия b является двойной связью, R⁹ представляет водород и R⁶ отсутствует, т.е. соединение формулы (Ib), являются таутомерами.



(где все символы имеют такие же значения, как описано выше).

Соединение формулы (Ia) включает также соединение формулы (Ia') и соединение формулы (Ia''), и их смеси.



(где все символы имеют такие же значения, как описано выше).

Соединение формулы (I) можно превратить в нетоксичную соль общепринятыми способами.

Нетоксичные соли включают соли щелочных металлов, соли щелочноземельных металлов, аммонийные соли, соли аминов, кислотно-аддитивные соли и т.д.

Предпочтительными являются нетоксичные и водорастворимые соли. Подходящие соли включают соли щелочных металлов (калия, натрия и т.д.), соли щелочноземельных металлов (кальция, магния и т.д.), аммонийные соли, фармацевтически приемлемые соли органических аминов (тетраметиламмония, триэтиламина, метиламина, диметиламина, цикlopентиламина, бензиламина, фенетиламина, пиперидина, моноэтаноламина, диэтаноламина, трис(гидроксиметил)аминометана, лизина, аргинина, N-метил-D-глюкамина и т.д.).

Предпочтительными являются нетоксичные и водорастворимые кислотно-аддитивные соли. Подходящие кислотно-аддитивные соли включают соли неорганической кислоты, например гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, сульфат, фосфат, нитрат, или соли органической кислоты, например ацетат, лактат, тартрат, бензоат, цитрат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, изетионат, глюкуронат, глюконат и т.д.

Соединение формулы (I) и его соль можно превратить в его сольват.

Предпочтительными являются нетоксичные и водорастворимые сольваты. Подходящими являются сольваты воды и спиртового растворителя (например, этанола и т.д.).

В формуле (I) R^1 и R^2 представляют предпочтительно C1-8-алкил, более предпочтительно метил.

В формуле (I) Z представляет $-CR^3R^4-$ или $-O-$.

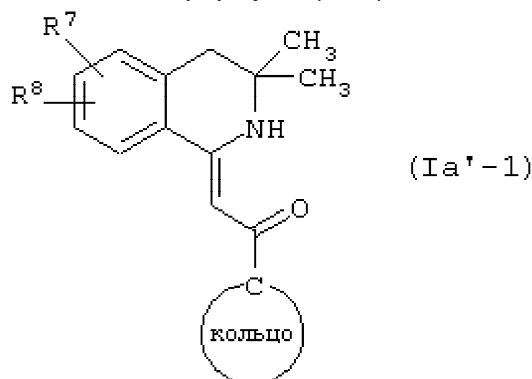
В формуле (I) R^3 и R^4 представляют предпочтительно водород или C1-8-алкил, более предпочтительно водород или метил.

В формуле (I) R^5 и R^6 представляют предпочтительно водород.

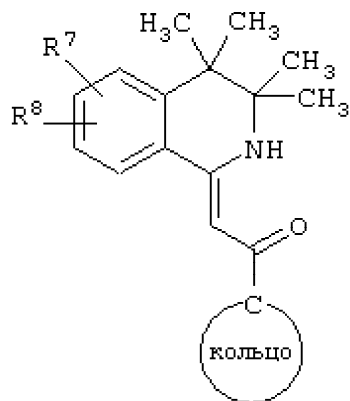
В формуле (I) S_{us4} представляет предпочтительно C5-7-моноциклическое карбокольцо и более предпочтительно кольцо бензола.

В формуле (I) "кольцо" представляет предпочтительно C3-15-моноциклическое или бициклическое карбоциклическое кольцо или 3-15-моноциклическое или бициклическое гетерокольцо, более предпочтительно бензол, циклогексан, циклогептан, адамантан, нафталин, хинолин, изохинолин, пиперидин или пиридин.

Среди соединений формулы (I) предпочтительными являются следующие соединения: соединение формулы (Ia'-1)

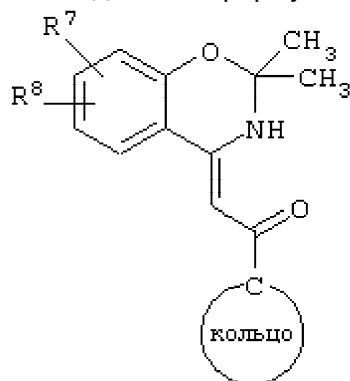


(где все символы имеют такие же значения, как описано выше),
соединение формулы (Ia'-2)



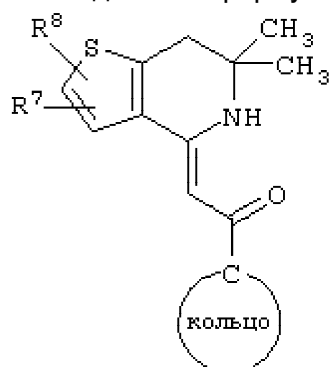
(Ia'-2)

(где все символы имеют такие же значения, как описано выше),
соединение формулы (Ia'-3)



(Ia'-3)

(где все символы имеют такие же значения, как описано выше),
соединение формулы (Ia'-4)



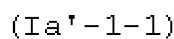
(Ia'-4)

(где все символы имеют такие же значения, как описано выше).

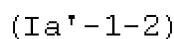
Конкретными предпочтительными соединениями являются соединения, описанные в
таблицах 1-8, соединения примеров и их нетоксичные соли, их кислотно-аддитивные соли
и их сольваты.

В следующих таблицах Me представляет метил, Et представляет этил, Boc представляет
трет-бутоксикарбонил и другие символы имеют такие же значения, как описаны выше.

10

1520

25

3035

3	4-Me	30	4-COOH
4	2-OMe	31	2-ацетил
5	3-OMe	32	3-ацетил
6	4-OMe	33	4-ацетил
7	2-SMe	34	2-мезил
8	3-SMe	35	3-мезил
9	4-SMe	36	4-мезил
10	2-OH	37	2-NH ₂
11	3-OH	38	3-NH ₂
12	4-OH	39	4-NH ₂
13	2-F	40	2-NO ₂
14	3-F	41	3-NO ₂
15	4-F	42	4-NO ₂
16	2-Cl	43	2-CH ₂ OH
17	3-Cl	44	3-CH ₂ OH
18	4-Cl	45	4-CH ₂ OH
19	2-CF ₃	46	2-CH ₂ NH ₂
20	3-CF ₃	47	3-CH ₂ NH ₂
21	4-CF ₃	48	4-CH ₂ NH ₂
22	2-OCF ₃	49	2-OEt
23	3-OCF ₃	50	3-OEt
24	4-OCF ₃	51	4-OEt
25	2-CN	52	2-CHO
26	3-CN	53	3-CHO
27	4-CN	54	4-CHO

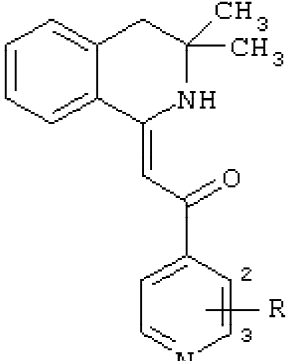
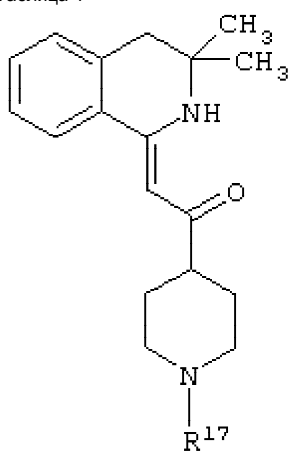
Таблица 3			
 (Ia'-1-3)			
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	2-Me	19	2-COOH
2	3-Me	20	3-COOH
3	2-OMe	21	2-ацетил
4	3-OMe	22	3-ацетил
5	2-SMe	23	2-мезил
6	3-SMe	24	3-мезил
7	2-OH	25	2-NH ₂
8	3-OH	26	3-NH ₂
9	2-F	27	2-NO ₂
10	3-F	28	3-NO ₂
11	2-Cl	29	2-CH ₂ OH
12	3-Cl	30	3-CH ₂ OH
13	2-CF ₃	31	2-CH ₂ NH ₂
14	3-CF ₃	32	3-CH ₂ NH ₂
15	2-OCF ₃	33	2-OEt
16	3-OCF ₃	34	3-OEt
17	2-CN	35	2-CHO
18	3-CN	36	3-CHO

Таблица 4



(Ia'-1-4)

№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	Me	12	
2	Boc	13	
3		14	
4	ацетил	15	
5		16	
6	бензоил	17	мезил
7		18	
8		19	

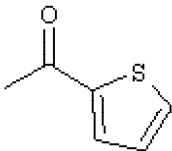
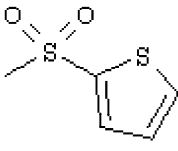
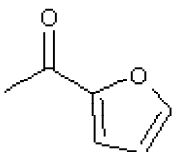
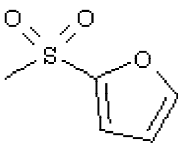
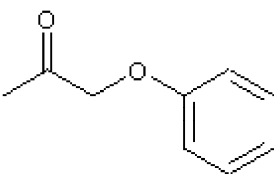
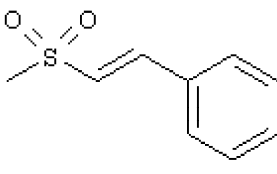
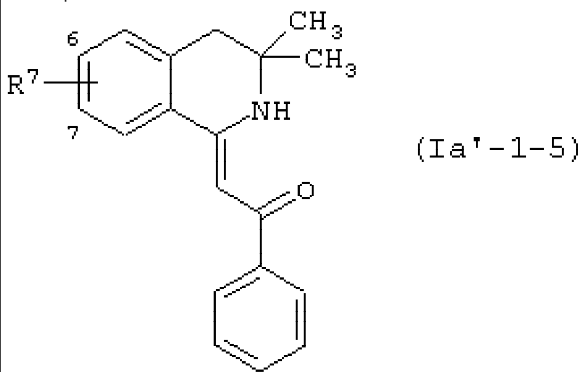
9		20	
10		21	
11		22	

Таблица 5



№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

10

20

25

30

35404550

13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

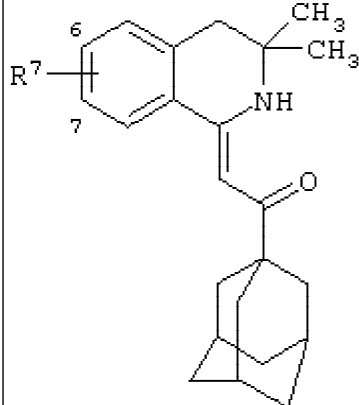
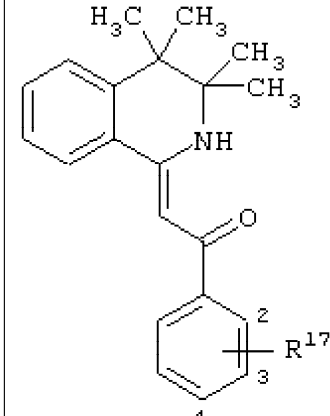
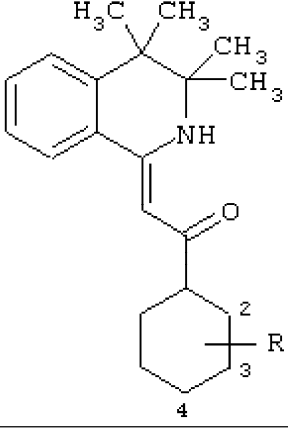
Таблица 8			
		(Ia'-1-8)	
№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

Таблица 9			
		(Ia'-2-1)	
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	2-Me	28	2-COOH
2	3-Me	29	3-COOH

3	4-Me	30	4-COOH
4	2-OMe	31	2-ацетил
5	3-OMe	32	3-ацетил
6	4-OMe	33	4-ацетил
7	2-SMe	34	2-мезил
8	3-SMe	35	3-мезил
9	4-SMe	36	4-мезил
10	2-OH	37	2-NH ₂
11	3-OH	38	3-NH ₂
12	4-OH	39	4-NH ₂
13	2-F	40	2-NO ₂
14	3-F	41	3-NO ₂
15	4-F	42	4-NO ₂
16	2-Cl	43	2-CH ₂ OH
17	3-Cl	44	3-CH ₂ OH
18	4-Cl	45	4-CH ₂ OH
19	2-CF ₃	46	2-CH ₂ NH ₂
20	3-CF ₃	47	3-CH ₂ NH ₂
21	4-CF ₃	48	4-CH ₂ NH ₂
22	2-OCF ₃	49	2-OEt
23	3-OCF ₃	50	3-OEt
24	4-OCF ₃	51	4-OEt
25	2-CN	52	2-CHO
26	3-CN	53	3-CHO
27	4-CN	54	4-CHO

Таблица 10			
 (Ia'-2-2)			
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	2-Me	28	2-COOH
2	3-Me	29	3-COOH
3	4-Me	30	4-COOH
4	2-OMe	31	2-ацетил
5	3-OMe	32	3-ацетил
6	4-OMe	33	4-ацетил
7	2-SMe	34	2-мезил
8	3-SMe	35	3-мезил
9	4-SMe	36	4-мезил
10	2-OH	37	2-NH ₂
11	3-OH	38	3-NH ₂
12	4-OH	39	4-NH ₂
13	2-F	40	2-NO ₂
14	3-F	41	3-NO ₂
15	4-F	42	4-NO ₂
16	2-Cl	43	2-CH ₂ OH
17	3-Cl	44	3-CH ₂ OH

18	4-Cl	45	4-CH ₂ OH
19	2-CF ₃	46	2-CH ₂ NH ₂
20	3-CF ₃	47	3-CH ₂ NH ₂
21	4-CF ₃	48	4-CH ₂ NH ₂
22	2-OCF ₃	49	2-OEt
23	3-OCF ₃	50	3-OEt
24	4-OCF ₃	51	4-OEt
25	2-CN	52	2-CHO
26	3-CN	53	3-CHO
27	4-CN	54	4-CHO

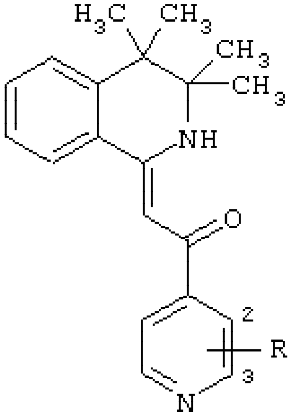
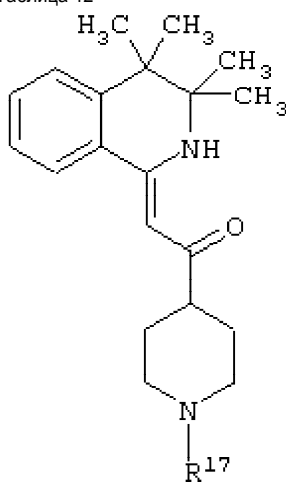
Таблица 11			
			
(Ia'-2-3)			
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	2-Me	19	2-COOH
2	3-Me	20	3-COOH
3	2-OMe	21	2-ацетил
4	3-OMe	22	3-ацетил
5	2-SMe	23	2-мезил
6	3-SMe	24	3-мезил
7	2-OH	25	2-NH ₂
8	3-OH	26	3-NH ₂
9	2-F	27	2-NO ₂
10	3-F	28	3-NO ₂
11	2-Cl	29	2-CH ₂ OH
12	3-Cl	30	3-CH ₂ OH
13	2-CF ₃	31	2-CH ₂ NH ₂
14	3-CF ₃	32	3-CH ₂ NH ₂
15	2-OCF ₃	33	2-OEt
16	3-OCF ₃	34	3-OEt
17	2-CN	35	2-CHO
18	3-CN	36	3-CHO

Таблица 12



(Ia'-2-4)

№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	Me	12	
2	Boc	13	
3		14	
4	ацетил	15	
5		16	
6	бензоил	17	мезил
7		18	
8		19	

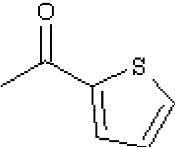
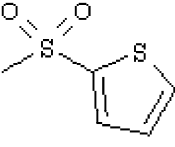
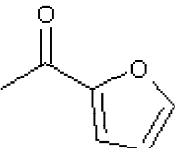
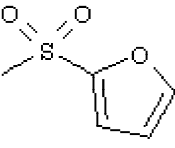
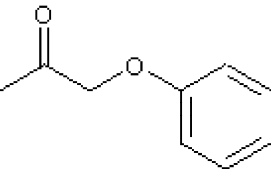
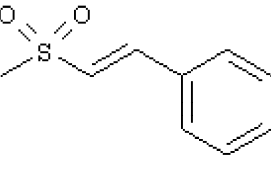
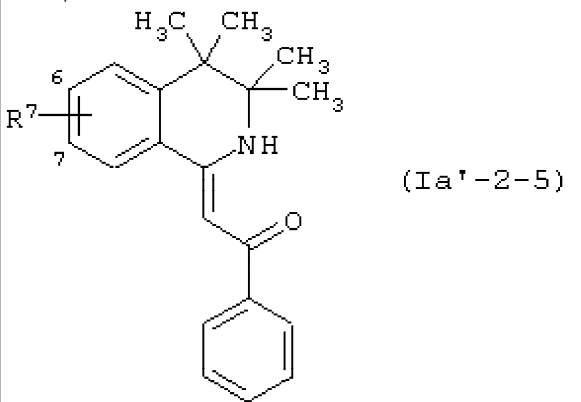
9		20	
10		21	
11		22	

Таблица 13



№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

Таблица 14

(Ia'-2-6)

№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

Таблица 15

(Ia'-2-7)

№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂

11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

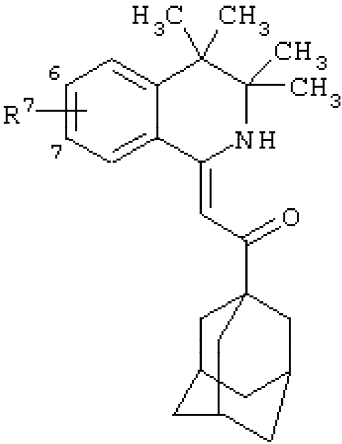
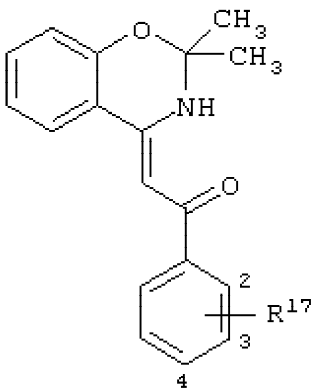
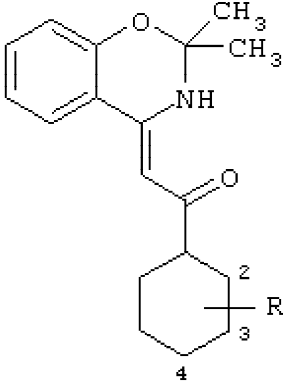
Таблица 16			
		(Ia'-2-8)	
№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

Таблица 17			
		(Ia'-3-1)	
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷

1	2-Me	28	2-COOH
2	3-Me	29	3-COOH
3	4-Me	30	4-COOH
4	2-OMe	31	2-ацетил
5	3-OMe	32	3-ацетил
6	4-OMe	33	4-ацетил
7	2-SMe	34	2-мезил
8	3-SMe	35	3-мезил
9	4-SMe	36	4-мезил
10	2-OH	37	2-NH ₂
11	3-OH	38	3-NH ₂
12	4-OH	39	4-NH ₂
13	2-F	40	2-NO ₂
14	3-F	41	3-NO ₂
15	4-F	42	4-NO ₂
16	2-Cl	43	2-CH ₂ OH
17	3-Cl	44	3-CH ₂ OH
18	4-Cl	45	4-CH ₂ OH
19	2-CF ₃	46	2-CH ₂ NH ₂
20	3-CF ₃	47	3-CH ₂ NH ₂
21	4-CF ₃	48	4-CH ₂ NH ₂
22	2-OCF ₃	49	2-OEt
23	3-OCF ₃	50	3-OEt
24	4-OCF ₃	51	4-OEt
25	2-CN	52	2-CHO
26	3-CN	53	3-CHO
27	4-CN	54	4-CHO

Таблица 18			
 (Ia'-3-2)			
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	2-Me	28	2-COOH
2	3-Me	29	3-COOH
3	4-Me	30	4-COOH
4	2-OMe	31	2-ацетил
5	3-OMe	32	3-ацетил
6	4-OMe	33	4-ацетил
7	2-SMe	34	2-мезил
8	3-SMe	35	3-мезил
9	4-SMe	36	4-мезил
10	2-OH	37	2-NH ₂
11	3-OH	38	3-NH ₂
12	4-OH	39	4-NH ₂
13	2-F	40	2-NO ₂
14	3-F	41	3-NO ₂
15	4-F	42	4-NO ₂
16	2-Cl	43	2-CH ₂ OH
17	3-Cl	44	3-CH ₂ OH

18	4-Cl	45	4-CH ₂ OH
19	2-CF ₃	46	2-CH ₂ NH ₂
20	3-CF ₃	47	3-CH ₂ NH ₂
21	4-CF ₃	48	4-CH ₂ NH ₂
22	2-OCF ₃	49	2-OEt
23	3-OCF ₃	50	3-OEt
24	4-OCF ₃	51	4-OEt
25	2-CN	52	2-CHO
26	3-CN	53	3-CHO
27	4-CN	54	4-CHO

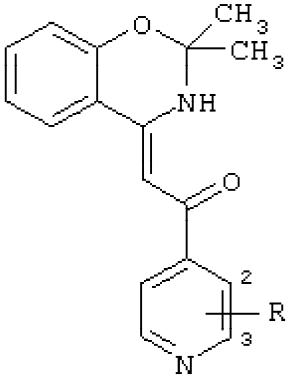
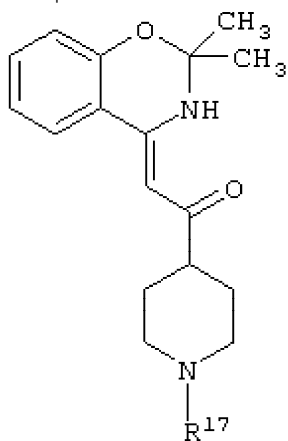
Таблица 19			
 (Ia'-3-3)			
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	2-Me	19	2-COOH
2	3-Me	20	3-COOH
3	2-OMe	21	2-ацетил
4	3-OMe	22	3-ацетил
5	2-SMe	23	2-мезил
6	3-SMe	24	3-мезил
7	2-OH	25	2-NH ₂
8	3-OH	26	3-NH ₂
9	2-F	27	2-NO ₂
10	3-F	28	3-NO ₂
11	2-Cl	29	2-CH ₂ OH
12	3-Cl	30	3-CH ₂ OH
13	2-CF ₃	31	2-CH ₂ NH ₂
14	3-CF ₃	32	3-CH ₂ NH ₂
15	2-OCF ₃	33	2-OEt
16	3-OCF ₃	34	3-OEt
17	2-CN	35	2-CHO
18	3-CN	36	3-CHO

Таблица 20



(Ia'-3-4)

№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	Me	12	
2	Boc	13	
3		14	
4	ацетил	15	
5		16	
6	бензоил	17	мезил
7		18	
8		19	

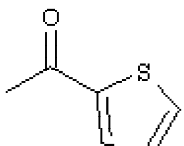
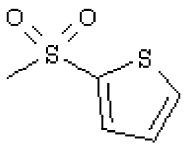
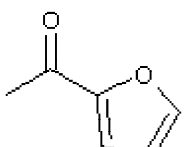
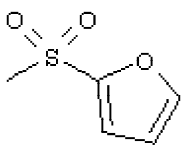
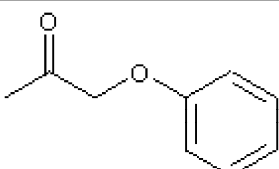
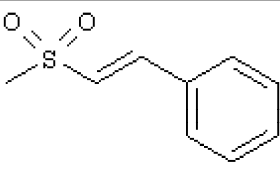
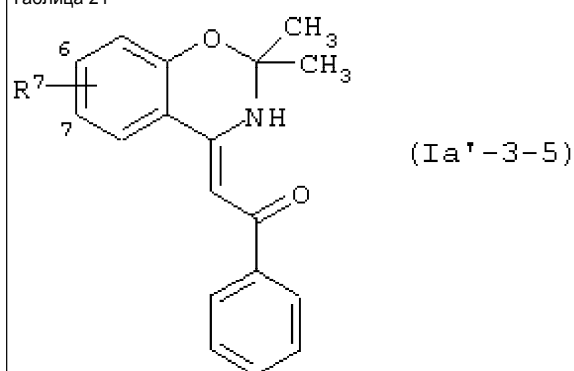
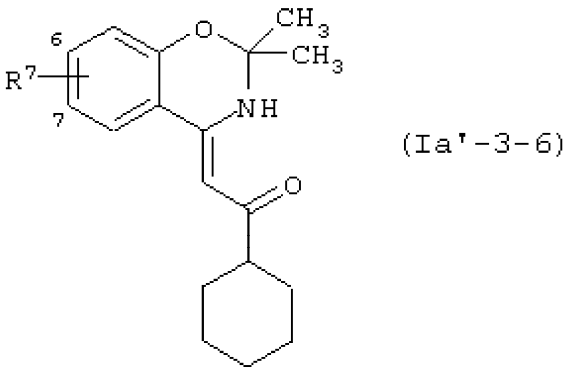
9		20	
10		21	
11		22	

Таблица 21



№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

Таблица 22



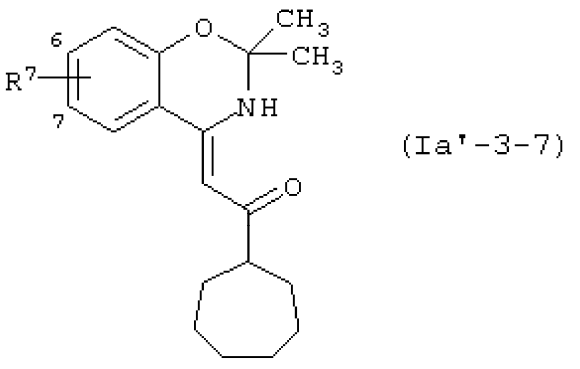
15

20

25

№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

Таблица 23



45

50

№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH

13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

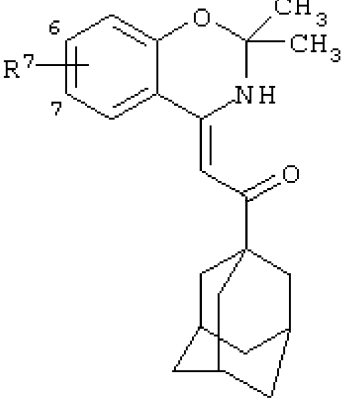
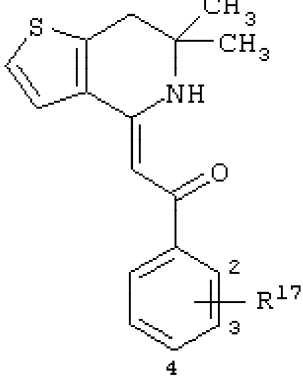
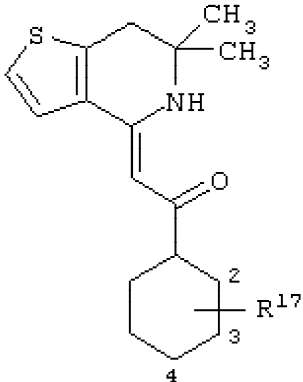
Таблица 24			
		(Ia* - 3-8)	
№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

Таблица 25			
		(Ia* - 4-1)	
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	2-Me	28	2-COOH
2	3-Me	29	3-COOH
3	4-Me	30	4-COOH

4	2-OMe	31	2-ацетил
5	3-OMe	32	3-ацетил
6	4-OMe	33	4-ацетил
7	2-SMe	34	2-мезил
8	3-SMe	35	3-мезил
9	4-SMe	36	4-мезил
10	2-OH	37	2-NH ₂
11	3-OH	38	3-NH ₂
12	4-OH	39	4-NH ₂
13	2-F	40	2-NO ₂
14	3-F	41	3-NO ₂
15	4-F	42	4-NO ₂
16	2-Cl	43	2-CH ₂ OH
17	3-Cl	44	3-CH ₂ OH
18	4-Cl	45	4-CH ₂ OH
19	2-CF ₃	46	2-CH ₂ NH ₂
20	3-CF ₃	47	3-CH ₂ NH ₂
21	4-CF ₃	48	4-CH ₂ NH ₂
22	2-OCF ₃	49	2-OEt
23	3-OCF ₃	50	3-OEt
24	4-OCF ₃	51	4-OEt
25	2-CN	52	2-CHO
26	3-CN	53	3-CHO
27	4-CN	54	4-CHO

Таблица 26			
 (Ia[*]-4-2)			
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	2-Me	28	2-COOH
2	3-Me	29	3-COOH
3	4-Me	30	4-COOH
4	2-OMe	31	2-ацетил
5	3-OMe	32	3-ацетил
6	4-OMe	33	4-ацетил
7	2-SMe	34	2-мезил
8	3-SMe	35	3-мезил
9	4-SMe	36	4-мезил
10	2-OH	37	2-NH ₂
11	3-OH	38	3-NH ₂
12	4-OH	39	4-NH ₂
13	2-F	40	2-NO ₂
14	3-F	41	3-NO ₂
15	4-F	42	4-NO ₂
16	2-Cl	43	2-CH ₂ OH
17	3-Cl	44	3-CH ₂ OH
18	4-Cl	45	4-CH ₂ OH
19	2-CF ₃	46	2-CH ₂ NH ₂

20	3-CF ₃	47	3-CH ₂ NH ₂
21	4-CF ₃	48	4-CH ₂ NH ₂
22	2-OCF ₃	49	2-OEt
23	3-OCF ₃	50	3-OEt
24	4-OCF ₃	51	4-OEt
25	2-CN	52	2-CHO
26	3-CN	53	3-CHO
27	4-CN	54	4-CHO

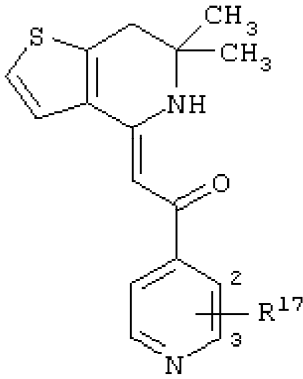
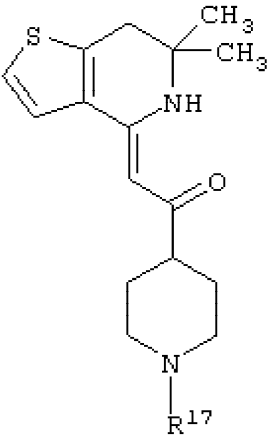
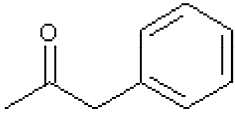
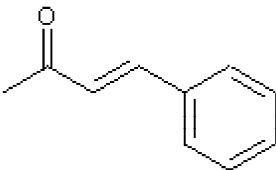
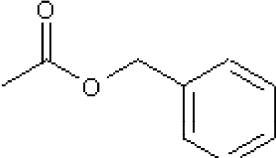
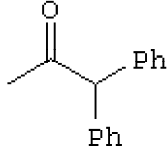
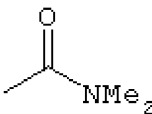
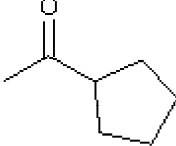
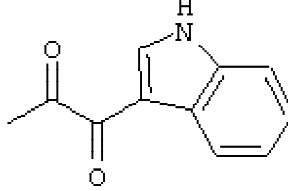
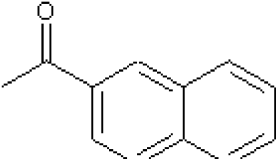
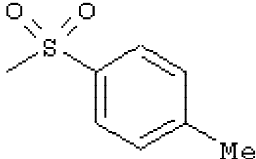
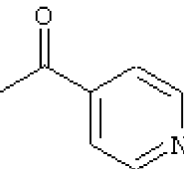
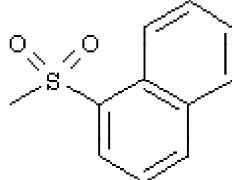
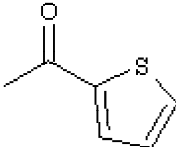
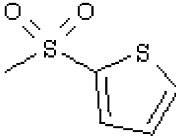
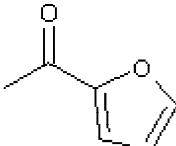
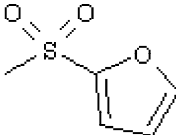
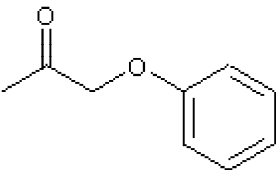
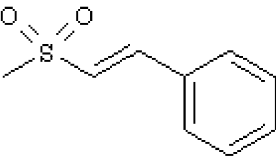
Таблица 27			
		(Ia' - 4 - 3)	
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷
1	2-Me	19	2-COOH
2	3-Me	20	3-COOH
3	2-OMe	21	2-ацетил
4	3-OMe	22	3-ацетил
5	2-SMe	23	2-мезил
6	3-SMe	24	3-мезил
7	2-OH	25	2-NH ₂
8	3-OH	26	3-NH ₂
9	2-F	27	2-NO ₂
10	3-F	28	3-NO ₂
11	2-Cl	29	2-CH ₂ OH
12	3-Cl	30	3-CH ₂ OH
13	2-CF ₃	31	2-CH ₂ NH ₂
14	3-CF ₃	32	3-CH ₂ NH ₂
15	2-OCF ₃	33	2-OEt
16	3-OCF ₃	34	3-OEt
17	2-CN	35	2-CHO
18	3-CN	36	3-CHO

Таблица 28			
		(Ia' - 4 - 4)	
№	R ¹⁷	№	R ¹⁷

1	Me	12	
2	Boc	13	
3		14	
4	ацетил	15	
5		16	
6	бензоил	17	мезил
7		18	
8		19	
9		20	
10		21	
11		22	

10



20

25

35404550

12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

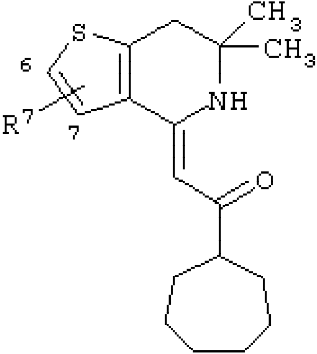
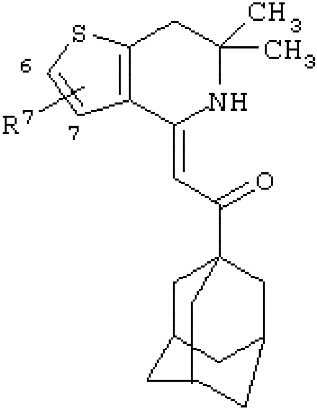
Таблица 31			
		(Ia' - 4 - 7)	
№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH
3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

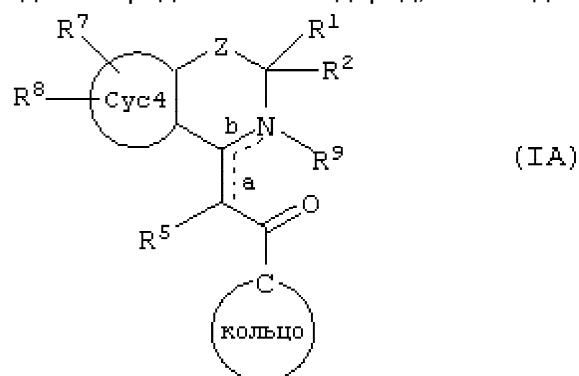
Таблица 32			
		(Ia' - 4 - 8)	
№	R ⁷	№	R ⁷
1	6-Me	19	6-COOH
2	7-Me	20	7-COOH

3	6-OMe	21	6-ацетил
4	7-OMe	22	7-ацетил
5	6-SMe	23	6-мезил
6	7-SMe	24	7-мезил
7	6-OH	25	6-NH ₂
8	7-OH	26	7-NH ₂
9	6-F	27	6-NO ₂
10	7-F	28	7-NO ₂
11	6-Cl	29	6-CH ₂ OH
12	7-Cl	30	7-CH ₂ OH
13	6-CF ₃	31	6-CH ₂ NH ₂
14	7-CF ₃	32	7-CH ₂ NH ₂
15	6-OCF ₃	33	6-OEt
16	7-OCF ₃	34	7-OEt
17	6-CN	35	6-CHO
18	8-CN	36	7-CHO

Способ получения соединения настоящего изобретения

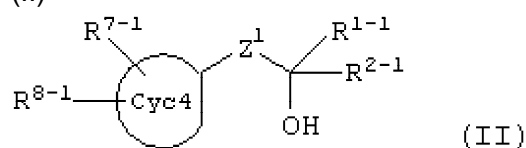
Соединение формулы (I) настоящего изобретения можно получить следующими способами и способами, описанными в примерах.

[1] Среди соединений формулы (I) настоящего изобретения соединение, где R⁶ представляет водород, т.е. соединение формулы (IA)

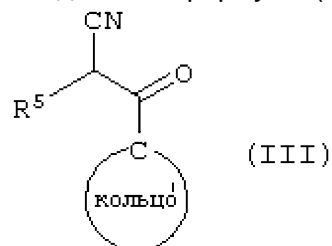


(где все символы имеют такие же значения, как описано выше), можно получить способом [a], [b] или [c].

[a] Соединение формулы (IA) можно получить взаимодействием соединения формулы (II)



(где Z' представляет -CR³⁻¹R⁴⁻¹- или -O-, R¹⁻¹, R²⁻¹, R³⁻¹, R⁴⁻¹, R⁷⁻¹ и R⁸⁻¹ имеют такие же значения, как R¹, R², R³, R⁴, R⁷ и R⁸, соответственно, и гидроксигруппы, аминные и карбоксильные, включенные в группу R¹⁻¹, R²⁻¹, R³⁻¹, R⁴⁻¹, R⁷⁻¹ или R⁸⁻¹, если необходимо, защищают) и соединения формулы (III)

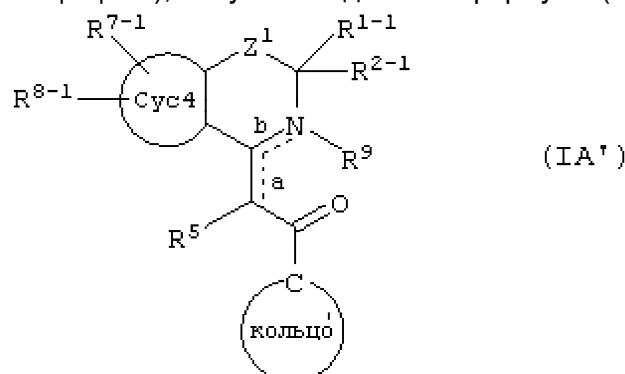


(где  далее обозначено как кольцо', имеет такое же значение, как

5

кольцо, но гидрокси, amino или карбокси, включенную в кольцо', если необходимо, защищают), получая соединение формулы (IA')

10



15

(где все символы имеют такие же значения, как описано выше) необязательно, с последующей реакцией удаления защитных групп.

20

Реакция соединения формулы (II) и соединения формулы (III) известна, ее проводят, например, взаимодействием соединения формулы (II) и соединения формулы (III) при температуре между -20 и ~100°C в концентрированной серной кислоте.

Реакцию снятия защиты можно проводить следующими способами.

25

Реакции удаления защитных групп у карбокси, гидрокси и amino известны, например:

- (1) реакция снятия защиты, проводимая в щелочных средах,
- (2) реакция снятия защиты, проводимая в кислотных средах,
- (3) реакция снятия защиты, проводимая восстановлением,
- (4) реакция удаления силильной защитной группы и т.д.

30

Описание указанных конкретных способов

(1) Реакцию снятия защиты в щелочных условиях проводят, например, в органическом растворителе (метаноле, тетрагидрофуране, диоксане и т.д.) с использованием гидроксида щелочного металла (гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития и т.д.), гидроксида щелочноземельного металла (гидроксида бария, гидроксида кальция и т.д.) или карбонатов (карбоната натрия, карбоната калия и т.д.) или их раствора или их смеси при температуре между 0 и 40°C.

35

(2) Реакцию снятия защиты в кислотных условиях проводят, например, в органическом растворителе или без органического растворителя (метиленхлорид, хлороформ, диоксан, этилацетат, анизол и т.д.) с использованием органической кислоты (уксусной кислоты, трифторуксусной кислоты, метансульфоновой кислоты и т.д.) или неорганической кислоты (хлористоводородной кислоты, серной кислоты и т.д.) или их смеси (бромистоводородная кислота/уксусная кислота и т.д.) при температуре между 0 и 100°C.

40

(3) Реакцию снятия защиты восстановлением проводят, например, в растворителе (эфирах : тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан, диэтиловый эфир и т.д.), спиртах (метанол, этанол и т.д.), бензолах (бензол, толуол и т.д.), кетонах (ацетон, метилэтилкетон и т.д.), нитрилах (ацетонитрил и т.д.), амидах (диметилформамид и т.д.), воде, этилацетате, уксусной кислоте или смеси более чем двух из указанных выше растворителей и т.д.) в присутствии катализатора (палладий-уголь, палладиевая чернь, гидроксид палладия, оксид платины, никель Ренея и т.д.) в атмосфере водорода при нормальном или повышенном давлении или в присутствии формиата аммония при температуре между 0 и 200°C.

50

Как должно быть понятно специалисту в данной области, соединения настоящего изобретения можно легко получить указанными реакциями.

(4) Реакцию удаления силильной защитной группы проводят, например, в органическом растворителе, который смешивается с водой (тетрагидрофуран, ацетонитрил и т.д.) с использованием фторида тетрабутиламмония при температуре между 0 и 40°C.

Защитными группами для карбокси являются, например, метил, этил, трет-бутил и бензил.

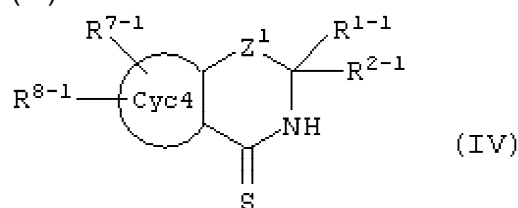
Защитными группами для гидрокси являются, например, метоксиметил, 2-тетрагидропиранил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдифенилсилил, ацетил, бензил.

Защитными группами для amino являются, например, бензилоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, трифторацетил, 9-флуоренилметоксикарбонил.

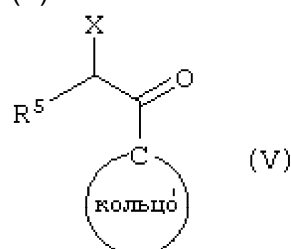
Защитные группы для карбокси, гидрокси или amino не ограничиваются вышеперечисленным, но вместо них можно также использовать другие группы, если они легко и селективно удаляются. Например, можно использовать группы, описанные в T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, Wiley, New York, 1999.

Как должно быть понятно специалисту в данной области, целевые соединения настоящего изобретения можно легко получить указанными реакциями.

[b] Соединение формулы (IA) можно получить взаимодействием соединения формулы (IV)



(где все символы имеют такие же значения, как описано выше) и соединения формулы (V)

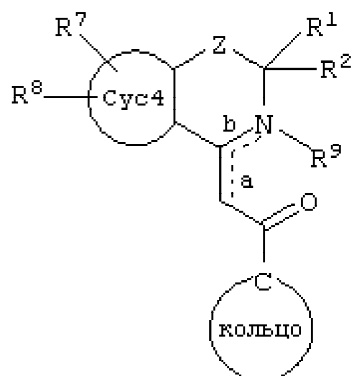


(где X представляет атом галогена и другие символы имеют такие же значения, как указано выше), причем при этом получают соединение формулы (IA'), как указано выше, с необязательным последующим удалением защитных групп.

Реакция соединения формулы (IV) и соединения формулы (V) является известной, например, ее проводят взаимодействием в органическом растворителе (ксилоле, толуоле, бензоле, ацетонитриле, тетрагидрофуране, метиленхлориде, хлороформе и т.д.) в присутствии фосфинового реагента (трифенилфосфина, трибутилфосфина и т.д.) или фосфитного реагента (триметилфосфита, триэтилфосфита, трипропилфосфита, трибутилфосфита и т.д.) и основания (триэтиламина, диизопропиламина, диметиламинопиридина и т.д.) при температуре между 30°C и температурой дефлегмации.

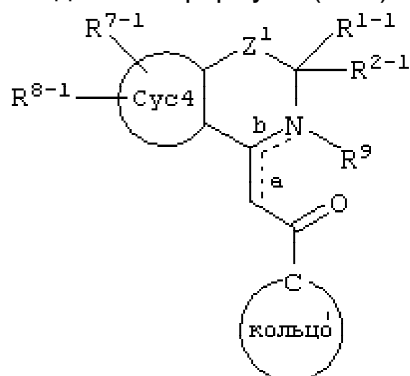
Реакцию удаления защитных групп можно проводить, как описано выше.

[c] Среди соединений формулы (IA) соединение, где R⁵ представляет водород, т.е. соединение формулы (IA-1)



(IA-1)

(где все символы имеют такие же значения, как описано выше), можно получить взаимодействием соединения формулы (VI) и соединения формулы (VII) с образованием соединения формулы (IA'-1)



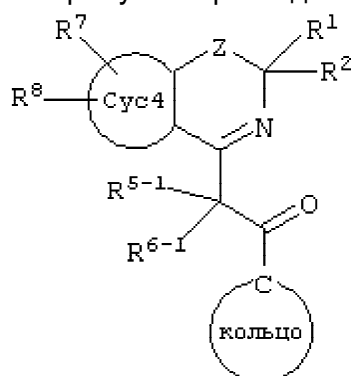
(IA'-1)

(где все символы имеют такие же значения, как описано выше) и необязательно с последующей реакцией удаления защитных групп.

Реакция соединения формулы (VI) и соединения формулы (VII) является известной, ее проводят, например, в инертном органическом растворителе - тетрагидрофуране (ТГФ), диэтиловом эфире, бензоле и т.д.) в присутствии основания - изопропиламида лития (LDA), гексаметилдисилазида лития (LHMDS), н-бутиллития, трет-бутиллития и т.д.) при температуре между -78°C и комнатной температурой.

Реакцию удаления защитных групп можно проводить, как описано здесь выше.

[2] Среди соединений формулы (I) настоящего изобретения соединение, где R⁵ и R⁶ представляют C1-8-алкил или R⁵ и R⁶, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют Cус1, т.е. соединение формулы (IB)



(IB)

(где R⁵⁻¹ и R⁶⁻¹ представляют независимо C1-8-алкил или R⁵⁻¹ и R⁶⁻¹, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют Cус1 и другие символы имеют такие же значения, как описано выше), можно получить следующим способом.

Соединение формулы (IB) можно получить по реакции соединения (IA'-1), указанного выше, и соединения формулы (VIII)

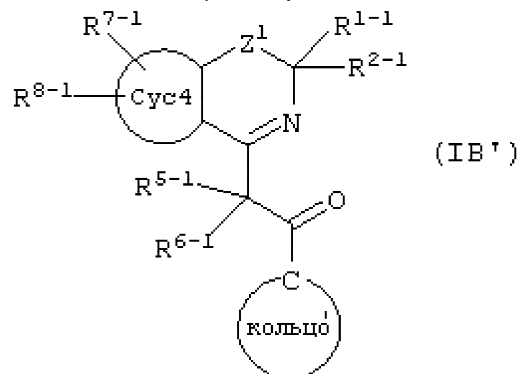


(где R⁶⁵ представляет C1-8-алкил и X имеет такие же значения, как указано выше) или

соединения формулы (IX)

X-Y-X (IX)

(где Y представляет $-(CH_2)_m$ - (где m равно целому числу 2-9) и атом углерода в $-(CH_2)_m$ - может быть заменен 1-2 гетероатомами, выбранными из кислорода, азота и серы, и, когда он заменен на азот, если необходимо, его защищают, Y может быть замещен R^{10-1} (R^{10-1} имеет такие же значения, как R^{10} , при условии, что гидроксигруппа, включенная в R^{10-1} , если необходимо, защищена) и X имеет такие же значения, как описано выше), с образованием соединения формулы (IB')

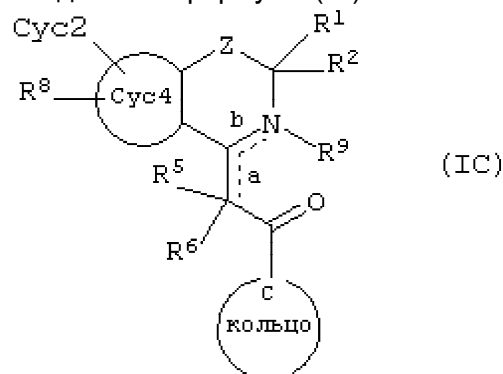


(где все символы имеют такие же значения, как описано выше) и необязательной последующей реакцией удаления защитных групп.

Реакция соединения формулы (IA'-1) и соединения формулы (VIII) или соединения формулы (IX) является известной, ее проводят, например, в инертном органическом растворителе (например, тетрагидрофуране, диэтиловом эфире, диметилформамиде, бензоле, диоксане и т.д.) в присутствии основания (гидроксида натрия, LDA, n-бутиллития, трет-бутиллития и т.д.) необязательно в присутствии иодида натрия, при температуре между -20°C и температурой дефлегмации.

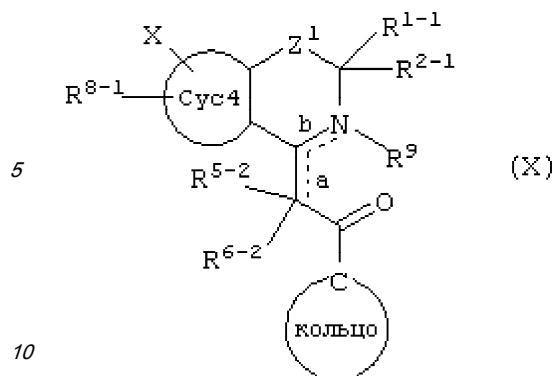
Реакцию удаления защитных групп можно проводить, как описано здесь выше.

[3] Среди соединений формулы (I) соединение, где R^7 представляет Cys2, т.е. соединение формулы (IC)

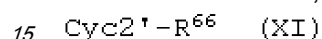


(где все символы имеют такие же значения, как описано выше), можно получить следующими способами.

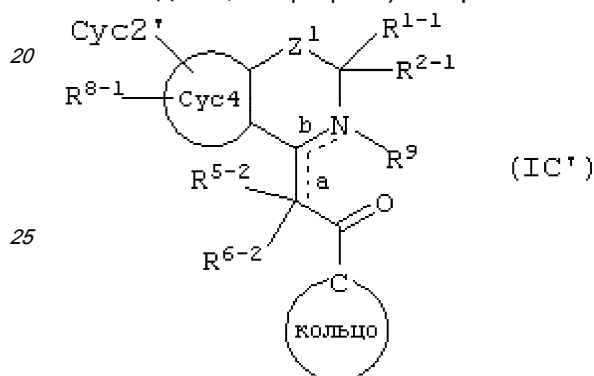
Соединение формулы (IC) можно получить взаимодействием соединения формулы (X)



(где R^{5-2} и R^{6-2} имеют такие же значения, как R^5 и R^6 , соответственно, но гидрокси и amino, включенные в R^{5-2} и R^{6-2} , если необходимо, защищены, и другие символы имеют такие же значения, как описано выше) и соединения формулы (XI)



(где R^{66} представляет $-B(OH)_2$ и $-B(C1-8\text{-алкил})_2$ и $Cyc2'$ имеет такие же значения, как $Cyc2$, при условии, что гидрокси, amino или карбокси, включенные в $Cyc2'$, если необходимо, защищены) с образованием соединения формулы (IC')

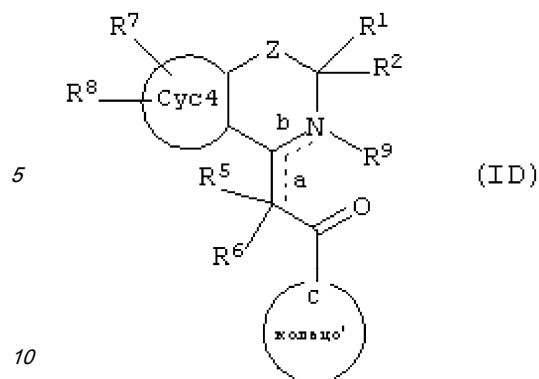


(где все символы имеют такие же значения, как описано выше) с необязательной последующей реакцией удаления защитных групп.

Реакция соединения формулы (X) и соединения формулы (XI) является известной, ее проводят, например, в органическом растворителе (бензоле, ацетонитриле, диметоксиэтаноле, ацетоне и т.д.) в присутствии основания (этилата натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, триэтиламина, карбоната натрия, бикарбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия, карбоната таллия, фосфата калия, фторида цезия, гидроксида бария, фторида тетрабутиламмония и т.д.) и катализатора (тетраakis(трифенилфосфин)палладия ($PdCl_2(PPh_3)_2$), ацетата палладия ($Pd(OAc)_2$), палладиевой черни, 1,1'-бис(дифенилфосфиноферроцен)дихлорпалладия ($PdCl_2(dppf)_2$), дихлордиаллилпалладия ($PdCl_2(аллил)_2$), фенилбис(трифенилфосфин)палладийиодида ($PhPdI(PPh_3)_2$) и т.д.) при температуре между комнатной температурой и $120^\circ C$.

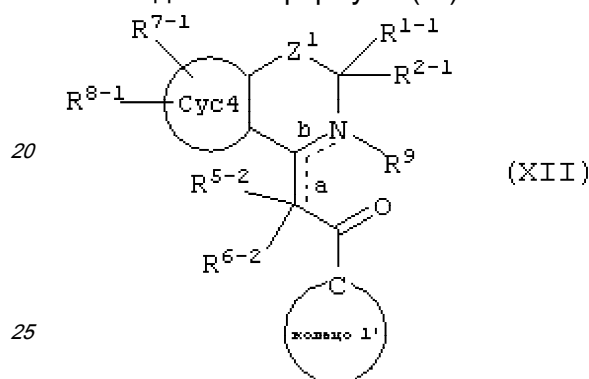
Реакцию удаления защитных групп можно проводить, как описано здесь выше.

[4] Среди соединений формулы (I) настоящего изобретения соединение, где, по меньшей мере, одно кольцо является амидом или группой, которая включает амид, т.е. соединение формулы (ID)



(где кольцо' имеет такие же значения, как кольцо, при условии, что, по меньшей мере, одно кольцо' является амидом или группой, которая содержит амид, и другие символы имеют такие же значения, как описано выше), можно получить следующим способом.

Соединение формулы (ID) можно получить взаимодействием соединения формулы (XII)



(где кольцо1' имеет такие же значения, как кольцо, при условии, что, по меньшей мере, одно кольцо1' является аминами или группой, которая содержит амин, и другой амин, гидрокси или карбокси, если необходимо, защищен, и другие символы имеют такие же значения, как описано выше) и карбоновой кислоты или соответствующего соединения, которое является галогенангидридом кислоты, с необязательной реакцией удаления защитных групп амидов.

Способы реакции амидирования известны, они включают, например:

- (1) способ с использованием галогенангидрида кислоты,
- (2) способ с использованием смешанного ангидрида,
- (3) способ с использованием конденсирующего агента и т.д.

Конкретное описание указанных способов

(1) Способ с использованием галогенангидрида кислоты осуществляют, например, взаимодействием карбоновой кислоты в органическом растворителе (хлороформе, метиленхлориде, диэтиловом эфире, тетрагидрофуране и т.д.) или без растворителя и галогенирующего кислоту агента (оксалилхлорида, тионилхлорида и т.д.) при температуре между -20°C и температурой дефлегмации и затем взаимодействием таким образом полученного галогенангидрида кислоты в присутствии третичного амина (пиридина, триэтиламина, диметиланилина, диметиламинопиридина и т.д.) при температуре между 0 и 40°C. Данный способ осуществляют также взаимодействием с галогенангидридом кислоты с использованием водного щелочного раствора (бикарбоната натрия или гидроксида натрия и т.д.) в органическом растворителе (диоксане, тетрагидрофуране и т.д.) при температуре между 0 и 40°C.

(2) Способ с использованием смешанного ангидрида осуществляют, например, взаимодействием в органическом растворителе (хлороформе, метиленхлориде, диэтиловом эфире, тетрагидрофуране и т.д.) или без растворителя в присутствии третичного амина (пиридина, триэтиламина, диметиланилина, диметиламинопиридина и т.д.) карбоновой кислоты с галогенангидридом кислоты (пивалоилхлоридом,

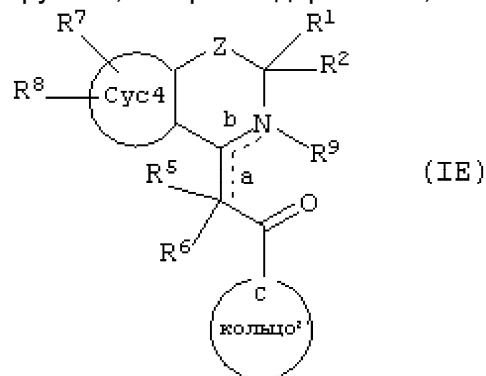
тозилхлоридом, мезилхлоридом и т.д.) или производным кислоты (хлорэтилформиатом, хлоризобутилформиатом и т.д.) при температуре между -20 и 40°C и затем взаимодействием таким образом полученного смешанного ангидрида с амином при температуре между 0 и 40°C.

(3) Способ с использованием конденсирующего агента осуществляют, например, в инертном органическом растворителе (хлороформе, метилхлориде, диметилформамиде, диэтиловом эфире, тетрагидрофуране и т.д.) или без растворителя в присутствии или в отсутствие третичного амина (пиридина, триэтиламина, диметиланилина, диметиламинопиридина, N-метилморфолина и т.д.) с использованием конденсирующего реагента (1,3-дихлоргексилкарбодиимида (DCC), 1-этил-3-[3-(диметиламино)пропил] карбодиимида (EDC), 1,1'-карбонилдиимидазола (CDI), 2-хлор-1-метилпиридинийиодида и т.д.), в присутствии или в отсутствие 1-гидроксibenзотриазола, взаимодействием карбоновой кислоты и амина при температуре между 0 и 40°C.

Реакции (1), (2) и (3) желательнее проводить в атмосфере инертного газа (аргона, азота и т.д.) в безводных условиях.

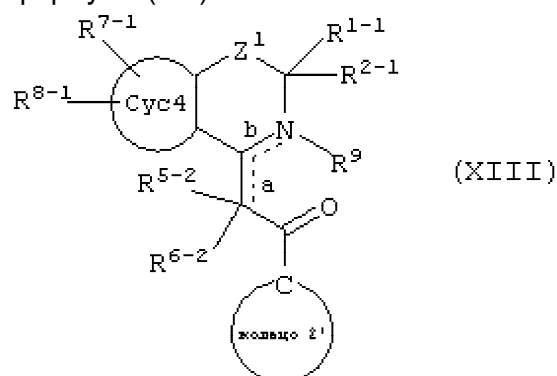
Реакцию удаления защитных групп можно проводить такими же способами, как описано выше.

[5] В соединениях формулы (I) настоящего изобретения соединение, у которого, по меньшей мере, одна группа, представленная кольцом, является сульфонамидом или группой, которая содержит его, т.е. соединение формулы (IE)



(где кольцо² имеет такие же значения, как кольцо, при условии, что, по меньшей мере, одна группа, представленная кольцом², является сульфонамидом или группой, содержащей его, и другие символы имеют такие же значения, как описано выше), можно получить следующими способами.

Соединение формулы (IE) можно получить реакцией сульфонамидирования соединения формулы (XIII)



(где кольцо² имеет такие же значения, как кольцо, при условии, что, по меньшей мере, одна из групп, представленных кольцом², является амино или группой, включающей амино, и другая амино, гидрокси или карбокси, если необходимо, защищена, и другие символы имеют такие же значения, как описаны выше) сульфоновой кислотой или соответствующим соединением, имеющим сульфонилгалогенид, с необязательной

последующей реакцией удаления защитных групп.

Сульфонамидирование является известным, его проводят, например, в инертном органическом растворителе (хлороформе, дихлорметане, дихлорэтане, диэтиловом эфире, тетрагидрофуране и т.д.) или без растворителя взаимодействием сульфоновой кислоты с галогенангидридом кислоты (оксалилхлоридом, тионилхлоридом, пентахлоридом фосфора, трихлоридом фосфора и т.д.) при температуре между -20°C и температурой дефлегмации с получением сульфонилгалогенида с последующим взаимодействием его с амином в присутствии третичного амина (изопропилэтиламина, пиридина, триэтиламина, диметиланилина, диметиламинопиридина и т.д.) при температуре между 0 и 40°C .

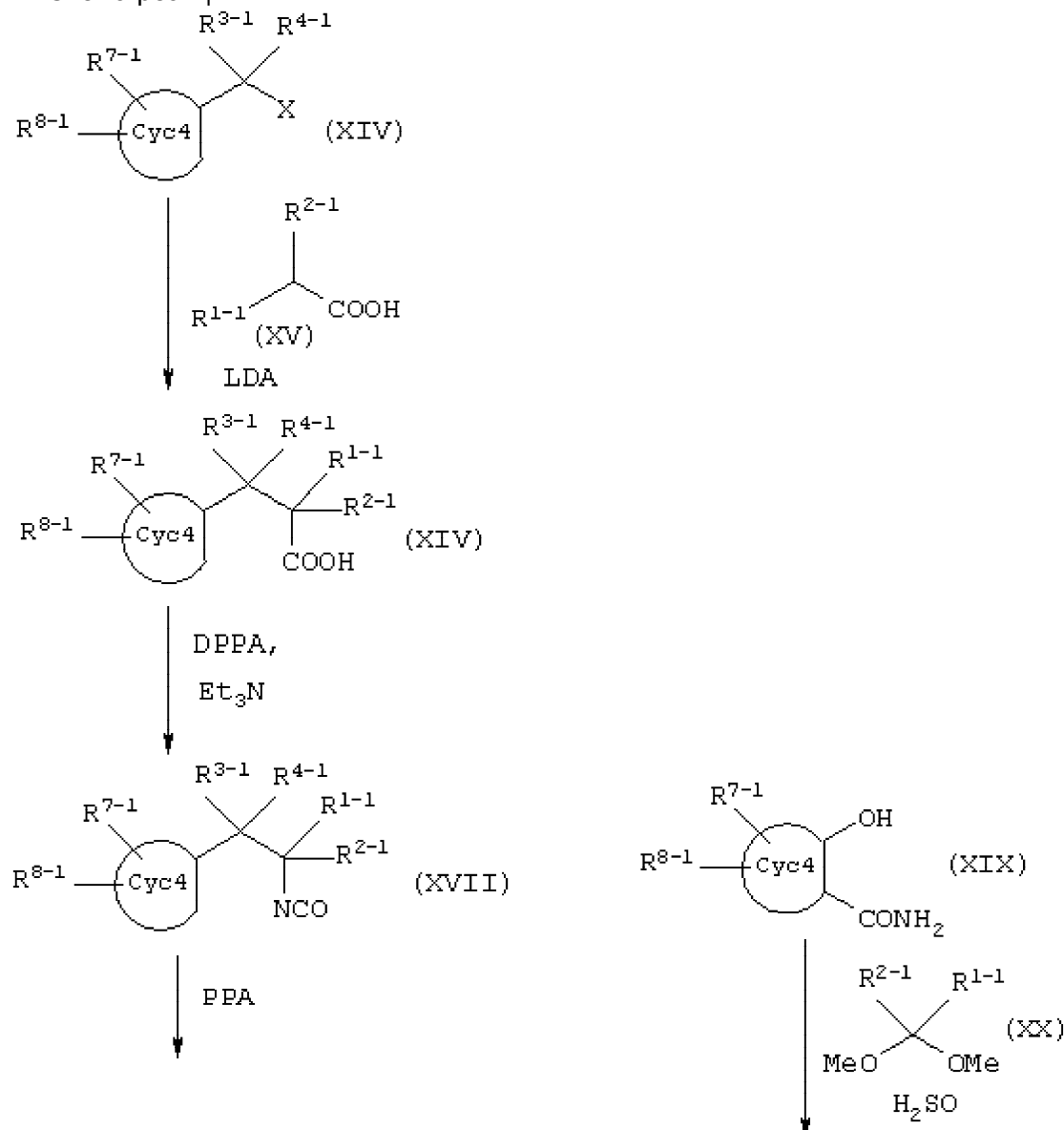
Реакцию удаления защитных групп можно проводить такими же способами, как описано здесь выше.

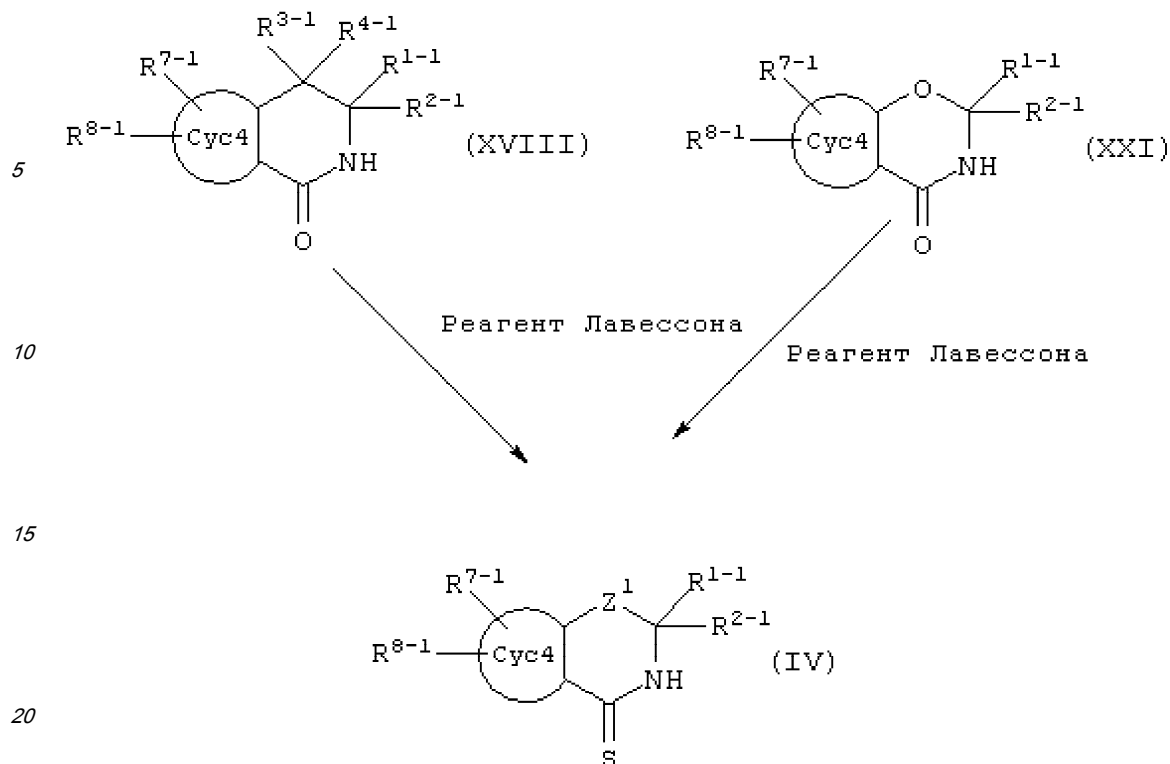
Соединения формул (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX) и (XI) можно получить известными способами или они являются коммерчески доступными.

Например, соединение формулы (IV) можно получить по следующей схеме реакций 1.

На схеме реакций 1 LDA представляет диизопропиламид лития, DPPA представляет дифенилфосфорилизид, Et_3N представляет триэтиламин, PPA представляет полифосфорную кислоту и другие символы имеют такие же значения, как описаны выше.

Схема реакций 1





На схеме реакций 1 соединения формул (XIV), (XV), (XIX) и (XX), которые используют в качестве исходных веществ, являются известными или их можно легко получить известными способами.

В каждой реакции настоящего описания полученные продукты можно очистить общепринятыми способами. Например, очистку можно проводить перегонкой при атмосферном или пониженном давлении или высокоэффективной жидкостной хроматографией, тонкослойной хроматографией или колоночной хроматографией с использованием силикагеля или силиката магния, промывкой или перекристаллизацией. Очистку можно проводить после каждой реакции или после ряда реакций.

[Фармакологическое действие]

Следующим экспериментом подтверждали, что соединение формулы (I) настоящего изобретения обладает активностью агониста CB2-рецептора в анализе передачи сигнала *in vitro*.

Методика эксперимента

Для анализов использовали CB2-рецепторы человека, экспрессированные клетками CHO. Клетки засевали при диспергировании в 96-луночных планшетах с плотностью 5×10^4 клеток/луночка и подвергали эксперименту на следующий день. После удаления культуральной среды добавляли 1 мМ раствор изобутилметилксантина (IBMX) и клетки инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре. Затем добавляли смесь 10 мкМ форсколина и соединения настоящего изобретения. После дополнительного инкубирования в течение 15 минут при комнатной температуре супернатант культуры выгружали и добавляли 200 мкл лизисного реагента (связан с цАМФ EIA). Количества цАМФ лизата определяли набором цАМФ EIA (Amersham) в условиях индуцируемого форсколином продуцирования цАМФ. Соединение настоящего изобретения растворяли в ДМСО и раствор разбавляли для установления конечной концентрации ДМСО до 0,1%. Величины IC_{50} вычисляли из отношения ингибирования соединением настоящего изобретения к количеству индуцируемого форсколином продуцирования цАМФ. Таким же экспериментом с использованием клеток CHO подтверждали, что это ингибирующее действие в отношении продуцирования цАМФ соединением опосредуется через рецепторы CB2 человека.

Результаты показаны в таблице 33.

Таблица 33	
№ примера	IC ₅₀ (нМ)
1	2,4
1(11)	0,4
1(33)	0,8

5

[Токсичность]

Токсичность соединения настоящего изобретения формулы (I) является достаточно низкой для его применения в качестве медицинского лекарственного средства.

[Применение для лечения в медицине]

10 Считается, что соединения настоящего изобретения, поскольку они действуют специфически на CB2-рецепторы, являются полезными для профилактики и/или лечения различных заболеваний, например астмы, назальной аллергии, атопического дерматита, аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, иммунной дисфункции, послеоперационной боли, карциноматозной боли и т.д.

15 Для описанной выше цели соединения формулы (I) настоящего изобретения, их нетоксичные соли или их сольваты обычно вводят системно или местно, обычно пероральным или парентеральным введением.

Вводимые дозы определяют в зависимости, например, от возраста, массы тела, симптома, нужного терапевтического действия, пути введения и продолжительности лечения. При лечении взрослого человека дозы для индивидуума обычно составляют от 1 до 1000 мг, при пероральном введении вплоть до нескольких раз в день и от 1 до 100 мг, при парентеральном введении (предпочтительно, внутривенном введении) вплоть до нескольких раз в день или лечение проводят непрерывным введением в течение от 1 до 24 часов в день внутривенно.

25 Как указано выше, используемые дозы зависят от различных условий. Следовательно, имеются случаи, когда можно использовать дозы, ниже чем или выше чем указанные выше диапазоны.

Соединения формулы (I) настоящего изобретения можно вводить в форме твердых композиций, жидких композиций или других композиций для перорального введения, инъекций, линиментов или суппозиторий для парентерального введения.

30 Твердые композиции для перорального введения включают прессованные таблетки, пилюли, капсулы, диспергируемые порошки и гранулы.

Капсулы включают твердые капсулы и мягкие капсулы.

В таких твердых композициях одно или несколько активных соединений можно смешать, по меньшей мере, с одним инертным разбавителем (например, лактозой, маннитом, глюкозой, гидроксипропилцеллюлозой, микрокристаллической целлюлозой, крахмалом, поливинилпирролидоном или метасиликат-алюминатом магния). Композиции могут также включать, как в обычной практике, дополнительные вещества, другие чем инертные разбавители: например, смазывающие агенты (например, стеарат магния), дезинтегрирующие агенты (например, кальциевую соль гликолята целлюлозы), стабилизирующие агенты (например, лактозу) и агенты, которые помогают растворению (например, глутаминовую кислоту или аспарагиновую кислоту). Таблетки или пилюли можно при необходимости покрыть пленкой растворимого в желудке или энтеросолюбильного материала (например, сахара, желатина, гидроксипропилцеллюлозы или фталата гидроксипропилметилцеллюлозы) или двумя или большим числом пленок. Кроме того, покрытие в капсулах может включать защитную оболочку из абсорбируемых материалов, таких как желатин.

Жидкие композиции для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, сиропы и эликсиры. В таких композициях один или несколько активных соединений могут содержаться в инертном разбавителе(ях), обычно используемом(ых) в данной области (например, очищенной воде или этаноле). Помимо инертных разбавителей такие композиции могут также включать вспомогательные средства (например, смачивающие агенты или суспендирующие агенты), подслащивающие агенты,

корригенты, отдушки и консерванты.

Другие композиции для перорального введения включают распыляемые композиции, которые можно получить известными способами и которые включают один или несколько активных соединений. Распыляемые композиции могут включать дополнительные вещества, другие чем инертные разбавители: например, стабилизирующие агенты (например, бисульфит натрия), изотоничные буферы (например, хлорид натрия, цитрат натрия или лимонную кислоту). Для получения таких распыляемых композиций можно использовать, например, способ, описанный в патенте Соединенных Штатов №2868691 или №3095355.

Инъекции для парентерального введения включают стерильные водные или неводные растворы, суспензии и эмульсии. Водные растворы и суспензии включают дистиллированную воду для инъекции и физиологический раствор соли. Неводные растворы и суспензии могут включать пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, растительное масло, такое как оливковое масло, спирт, такой как этанол, или полисорбат 80 (зарегистрированный товарный знак). Стерильные водные и неводные растворы, суспензии и эмульсии можно использовать в виде смеси. Инъекции могут включать дополнительные ингредиенты, например консерванты, смачивающие агенты, эмульгирующие агенты, диспергирующие агенты, стабилизирующие агенты, вспомогательные агенты, такие как агенты, помогающие растворению (например, глутаминовую кислоту или аспарагиновую кислоту). Их можно стерилизовать, например, фильтрованием через удерживающий бактерии фильтр, включением стерилизующих агентов в композиции или облучением. Их можно также изготовить в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или некоторых других стерильных разбавителях для инъекции непосредственно перед использованием.

Другие композиции для парентерального введения включают жидкости для наружного применения и мазь, чрескожные линименты, суппозитории для ректального введения и пессарии для вагинального введения, которые включают один или несколько активных соединений и которые можно получить способами, известными как таковые.

Лучший способ осуществления изобретения

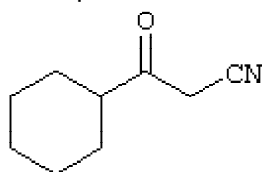
Следующие ссыльные примеры и примеры иллюстрируют настоящее изобретение, не ограничивая ими настоящее изобретение.

Растворители в скобках означают элюирующие или проявляющие растворители и отношения используемых растворителей приводятся по объему при хроматографическом разделении или ТСХ.

Растворители в скобках в ЯМР означают растворители, используемые при измерении.

Ссыльный пример 1

3-Циклогексил-3-оксопропаннитрил



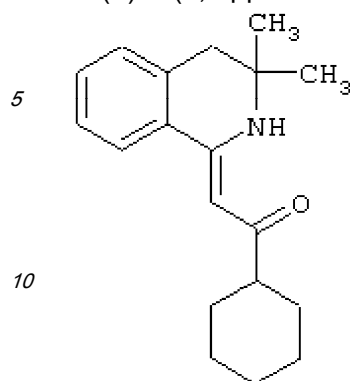
К раствору амида натрия (1,87 г) в тетрагидрофуране (1,87 г) по каплям добавляют ацетонитрил (2,72 мл) при температуре от -50 до приблизительно -40°C, затем добавляют метиловый эфир циклогексанкарбоновой кислоты (2,86 мл) и смесь перемешивают в течение 1 часа при -20°C. Реакционную смесь выливают в холодную хлористоводородную кислоту и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1), получая указанное в заголовке соединение (0,91 г), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: R_f 0,33 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 3,50 (с, 2H), 2,55 (м, 1H), 2,00-1,60 (м, 5H), 1,50-1,10 (м, 5H).

Пример 1

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



15 К концентрированной серной кислоте добавляют соединение, полученное в ссылочном примере 1 (890 мг), к смеси добавляют раствор 2-метил-1-фенилпропан-2-ола (1061 мг) в бензоле (1 мл) при 0°C и смесь перемешивают в течение 30 минут при 60°C. Реакционную смесь нейтрализуют водным раствором гидроксида натрия при охлаждении льдом и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и

20 концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1), получая соединение настоящего изобретения (1170 мг), имеющего следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,36 (этилацетат:гексан=1:5).

25 ЯМР (CDCl₃): δ 11,32 (ш, 1H), 7,71 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,39 (ддд, J=8,0, 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,28 (ддд, J=8,0, 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,00-1,20 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

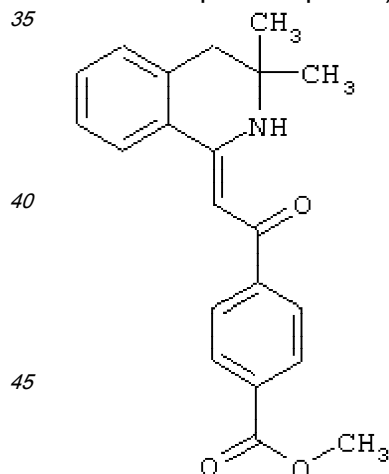
Примеры 1(1)-1(81)

По такой же методике, как описано в примере 1, используя соединение, полученное в ссылочном примере 1, или соответствующее производное нитрила и 2-метил-1-фенилпропан-2-ол или соответствующее производное спирта получают следующие соединения настоящего изобретения.

30

Пример 1(1)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метоксикарбонилфенил)этан-1-он

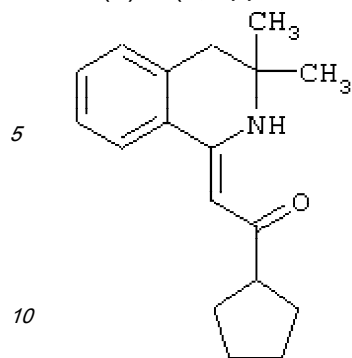


ТСХ: Rf 0,18 (этилацетат:гексан=1:5).

50 ЯМР (CDCl₃): δ 11,95 (ш, 1H), 8,10 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,99 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(2)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклопентилэтан-1-он

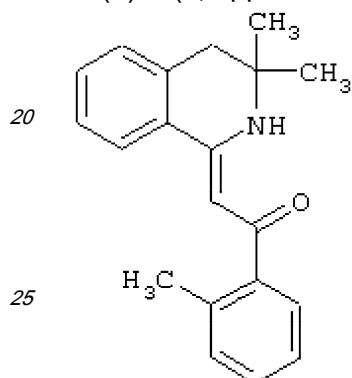


ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (ш, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,45-7,10 (м, 3H), 5,66 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,83 (м, 1H), 2,00-1,50 (м, 8H), 1,29 (с, 6H).

Пример 1(3)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метилфенил)этан-1-он

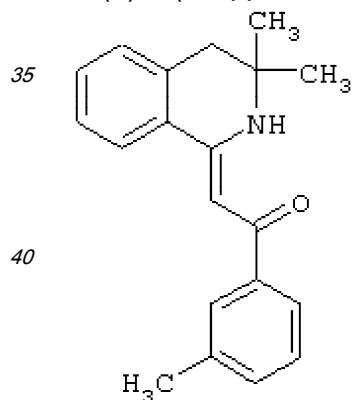


ТСХ: Rf 0,33 (этилацетат:гексан=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,58 (ш, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50-7,15 (м, 7H), 5,90 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(4)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-метилфенил)этан-1-он



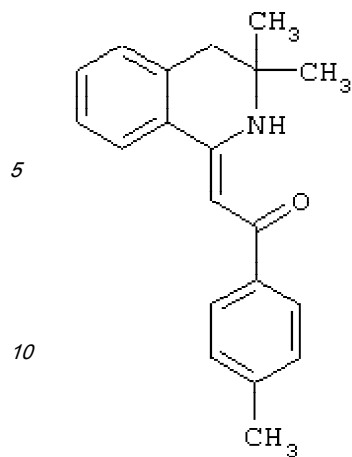
ТСХ: Rf 0,33 (этилацетат:гексан=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (ш, 1H), 7,90-7,70 (м, 3H), 7,50-7,15 (м, 5H), 6,32 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

Пример 1(5)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилфенил)этан-1-он

50

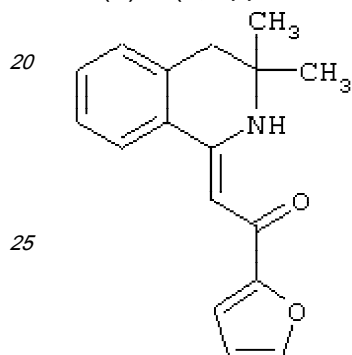


ТСХ: Rf 0,33 (этилацетат:гексан=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,80 (ш, 1H), 7,86 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,83 (м, 1H), 7,50-7,20 (м, 3H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,33 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

Пример 1(6)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(фуран-2-ил)этан-1-он

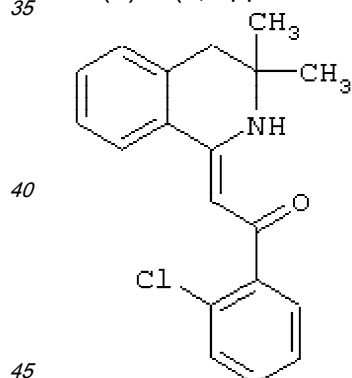


ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,59 (ш, 1H), 7,84 (м, 1H), 7,49 (дд, J=2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,50-7,15 (м, 3H), 7,04 (дд, J=3,5, 1,0 Гц, 1H), 6,49 (дд, J=3,5, 2,0 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Пример 1(7)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-хлорфенил)этан-1-он

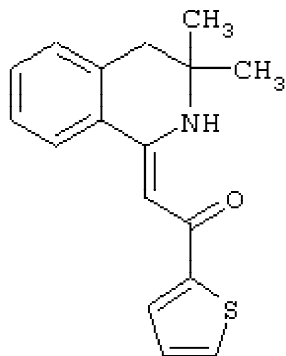


ТСХ: Rf 0,25 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,55 (ш, 1H), 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,57-7,52 (м, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,33-7,26 (м, 3H), 7,21 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 1(8)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тиофен-2-ил)этан-1-он

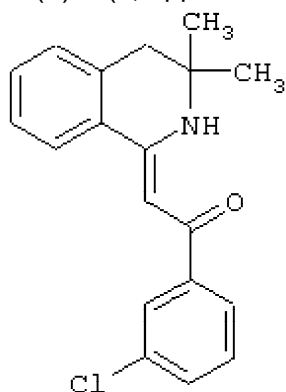


ТСХ: Rf 0,54 (этилацетат:гексан=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,51 (ш, 1H), 7,81 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,50-7,30 (м, 3H), 7,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=3,0, 3,0 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Пример 1(9)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-хлорфенил)этан-1-он

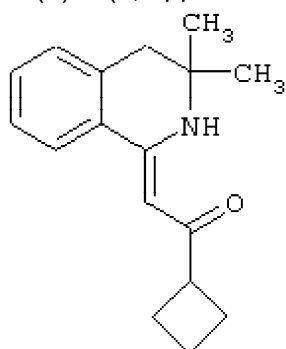


ТСХ: Rf 0,46 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,85 (ш, 1H), 7,92-7,91 (м, 1H), 7,84-7,80 (м, 2H), 7,47-7,34 (м, 4H), 7,22 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(10)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклобутилэтан-1-он

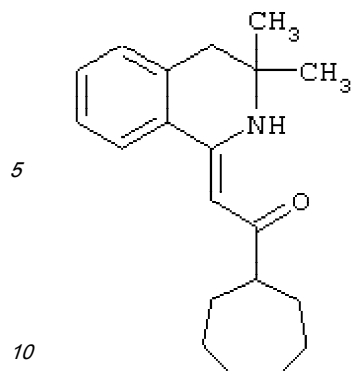


ТСХ: Rf 0,43 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,34 (ш, 1H), 7,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,45-7,20 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 3,26 (м, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,45-1,70 (м, 6H), 1,30 (с, 6H).

Пример 1(11)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

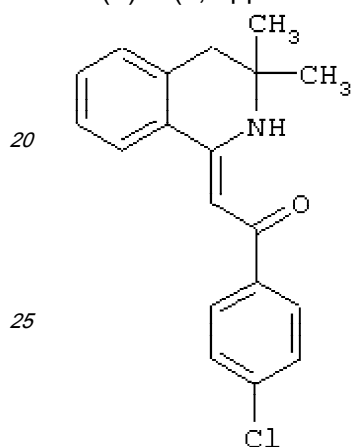


ТСХ: Rf 0,50 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,23 (ш, 1H), 6,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,20 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,00-1,30 (м, 12H), 1,29 (с, 6H).

Пример 1(12)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-хлорфенил)этан-1-он

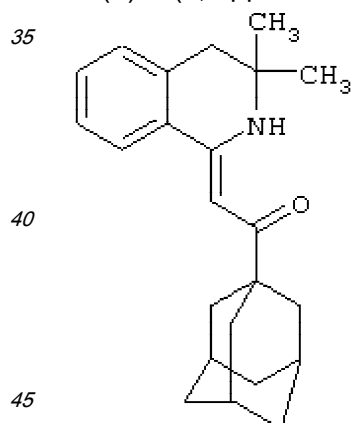


ТСХ: Rf 0,48 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (ш, 1H), 7,91-7,87 (м, 2H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,32 (м, 4H), 7,22 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(13)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

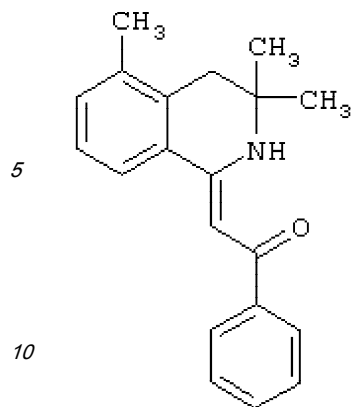


ТСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,48 (ш, 1H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45-7,25 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,05 (м, 3H), 1,91 (м, 6H), 1,75 (м, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 1(14)

(Z)-2-(3,3,5-Триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



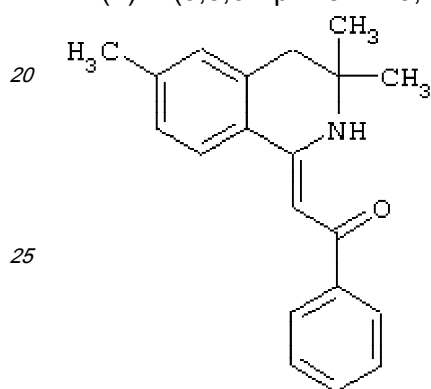
ТСХ: Rf 0,24 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,92 (ш, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,32 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,37 (с, 6H).

15

Пример 1(15)

(Z)-2-(3,3,6-Триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



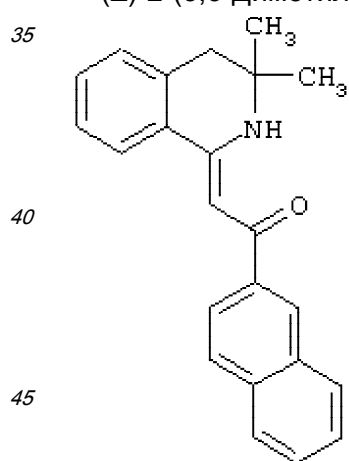
30

ТСХ: Rf 0,27 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,83 (ш, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,35 (с, 6H).

Пример 1(16)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-2-ил)этан-1-он



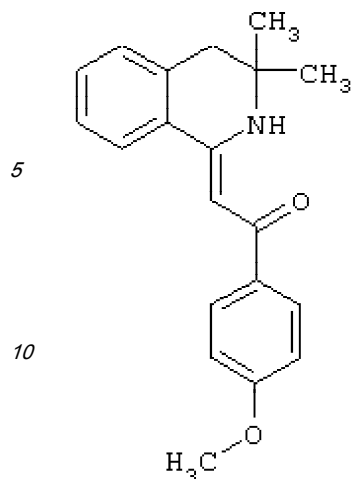
ТСХ: Rf 0,26 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,95 (ш, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,07 (дд, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 8,00-7,80 (м, 4H), 7,60-7,20 (м, 5H), 6,49 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

50

Пример 1(17)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метоксифенил)этан-1-он

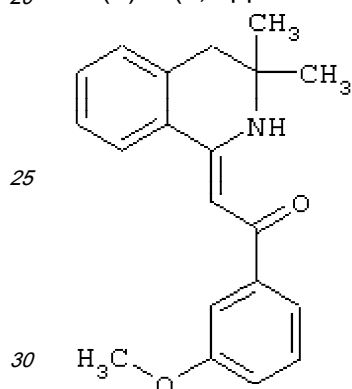


15 TCX: Rf 0,28 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,74 (ш, 1H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,83 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,45-7,29 (м, 2H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,97-6,91 (м, 2H), 6,31 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 1(18)

20 (Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-метоксифенил)этан-1-он

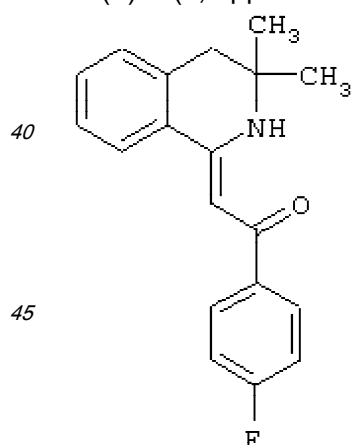


TCX: Rf 0,48 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,83 (ш, 1H), 7,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55-7,29 (м, 5H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,03-6,97 (м, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

35 Пример 1(19)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-фторфенил)этан-1-он

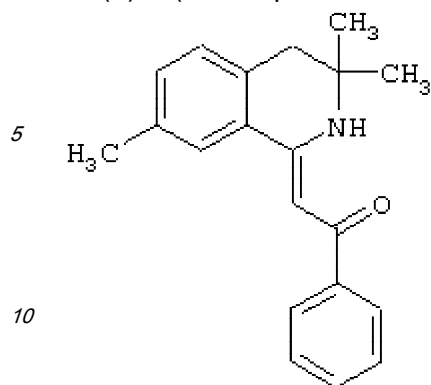


50 TCX: Rf 0,52 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,78 (ш, 1H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,81 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,47-7,30 (м, 2H), 7,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 1(20)

(Z)-2-(3,3,7-Триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

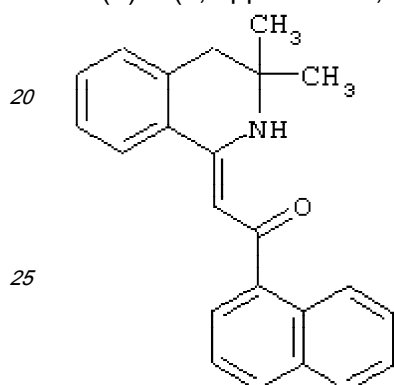


ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:гексан=1:3).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (ш, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,35 (с, 6H).

Пример 1(21)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-1-ил)этан-1-он

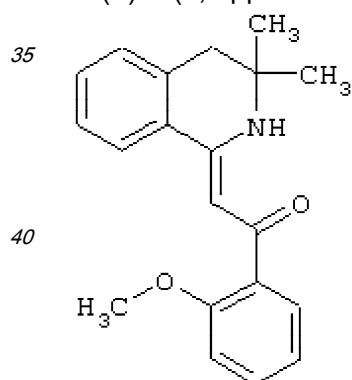


ТСХ: Rf 0,27 (этилацетат:гексан=1:5).

30 ЯМР (CDCl₃): δ 11,78 (ш, 1H), 8,50 (м, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,75-7,65 (м, 2H), 7,55-7,15 (м, 6H), 6,09 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

Пример 1(22)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он

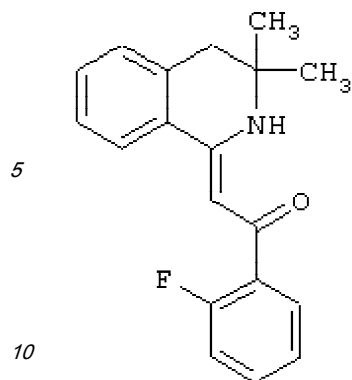


ТСХ: Rf 0,38 (гексан:этилацетат=2:1).

45 ЯМР (CDCl₃): δ 11,69 (ш, 1H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,43-7,29 (м, 3H), 7,19 (дд, J=7,0, 0,5 Гц, 1H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 1(23)

50 (Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-фторфенил)этан-1-он

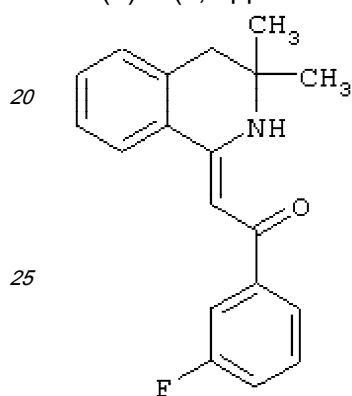


ТСХ: Rf 0,59 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,79 (ш, 1H), 7,86 (ддд, J=8,0, 8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,45-7,30 (м, 3H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,10 (ддд, J=11,5, 8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(24)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-фторфенил)этан-1-он

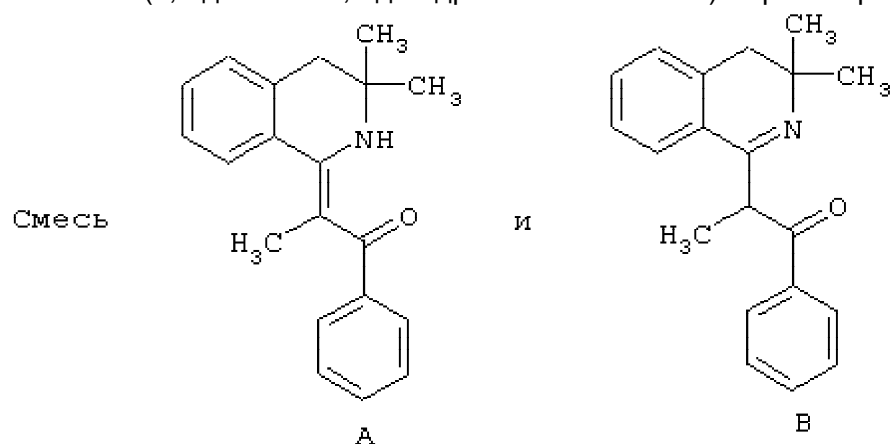


ТСХ: Rf 0,63 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (ш, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=10,0 Гц, 1H), 7,47-7,33 (м, 3H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 6,27 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(25)

Смесь (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-2-метил-1-фенилэтан-1-она и 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-фенилпропан-1-она



А и В получают в виде смеси (А:В=5:4).

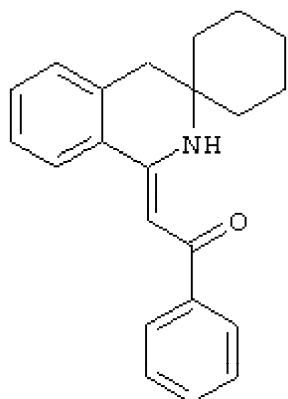
ТСХ: Rf 0,29 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 13,05 (ш, 1H из А), 7,92 (м, 2H из А), 7,81 (м, 1H из А), 7,60-7,10 (м, 6H из А и 9H из В), 4,80 (q, J=7,0 Гц, 1H из В), 2,84 (с, 2H из А), 2,58 (с, 2H из В), 2,56 (д, J=7,0 Гц, 3H из В), 2,10 (с, 3H из А), 1,27 (с, 6H из А), 1,08 (с, 3H

из В), 0,97 (с, 3H из В).

Пример 1(26)

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-циклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

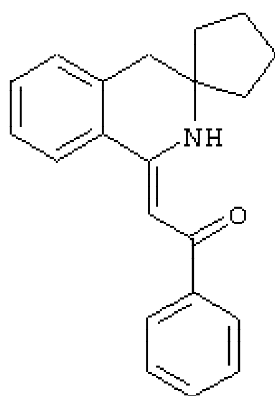


ТСХ: Rf 0,58 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,21 (ш, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,47-7,28 (м, 5H), 7,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,80-1,30 (м, 10H).

Пример 1(27)

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-циклопентан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

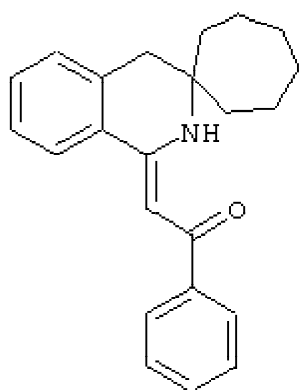


ТСХ: Rf 0,54 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,03 (ш, 1H), 7,98-7,93 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,47-7,29 (м, 5H), 7,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 2,98 (с, 2H), 1,95-1,62 (м, 8H).

Пример 1(28)

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-циклогептан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

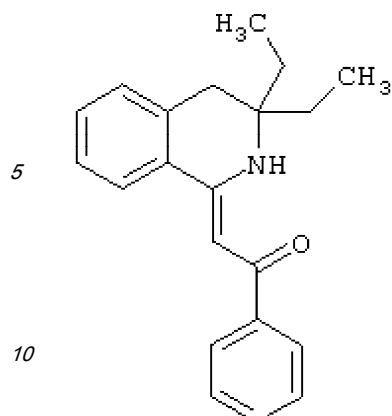


ТСХ: Rf 0,41 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,16 (ш, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,47-7,29 (м, 5H), 7,20 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,91-1,45 (м, 12H).

Пример 1(29)

(Z)-2-(3,3-Диэтил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

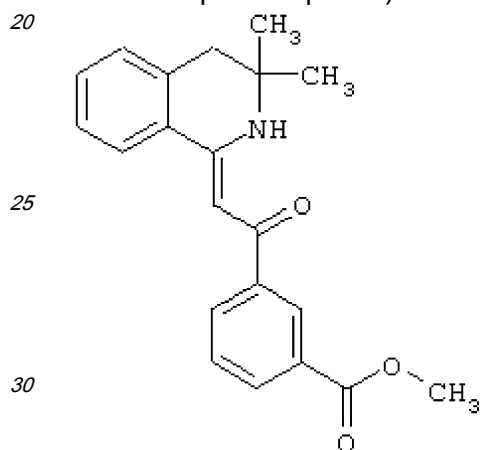


ТСХ: Rf 0,35 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,98 (ш, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,45-7,29 (м, 5H), 7,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 1,70-1,58 (м, 4H), 0,95 (т, J=7,5 Гц, 6H).

Пример 1(30)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-метоксикарбонилфенил)этан-1-он

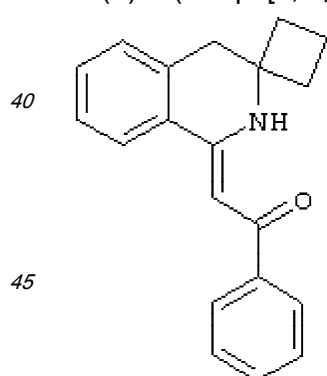


ТСХ: Rf 0,19 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,91 (ш, 1H), 8,60 (дд, J=1,5, 1,5 Гц, 1H), 8,20-8,10 (м, 2H), 7,86 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,60-7,20 (м, 4H), 6,36 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 1(31)

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-циклобутан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

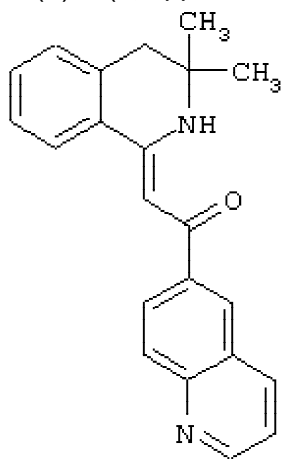


ТСХ: Rf 0,35 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,99 (ш, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,80 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 4H), 7,37-7,26 (м, 2H), 6,34 (с, 1H), 3,09 (с, 2H), 2,33-2,23 (м, 2H), 2,18-2,09 (м, 2H), 1,96-1,79 (м, 2H).

Пример 1(32)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(хинолин-6-ил)этан-1-он

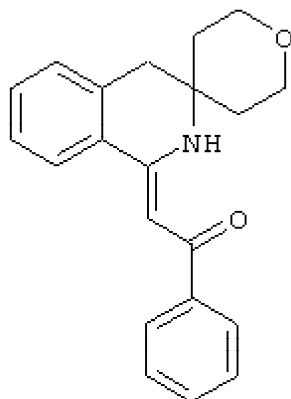


ТСХ: Rf 0,22 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,99 (ш, 1H), 8,95 (дд, J=4,0, 1,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=9,0, 1,5 Гц, 1H), 8,27 (м, 1H), 8,15 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,90 (м, 1H), 7,50-7,20 (м, 4H), 6,47 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 1,40 (с, 6H).

Пример 1(33)

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-3,4,5,6-тетрагидропиран]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

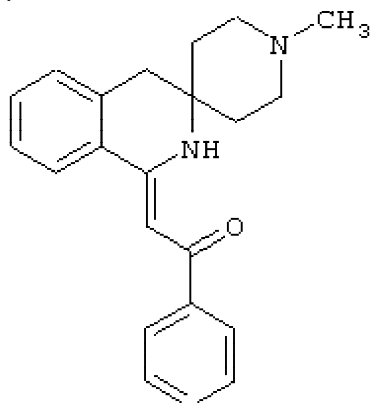


ТСХ: Rf 0,49 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,41 (ш, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,83 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,48-7,23 (м, 6H), 6,39 (с, 1H), 3,90-3,84 (м, 4H), 2,96 (с, 2H), 1,80-1,73 (м, 4H).

Пример 1(34)

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-1'-метилпиперидин]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



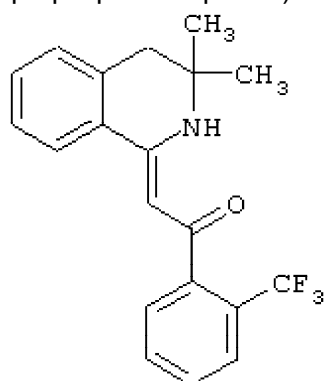
ТСХ: Rf 0,27 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,22 (ш, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 4H), 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 2,92 (с, 2H),

2,73-2,69 (м, 2H), 2,53-2,45 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,81-1,77 (м, 4H).

Пример 1(35)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-трифторметилфенил)этан-1-он

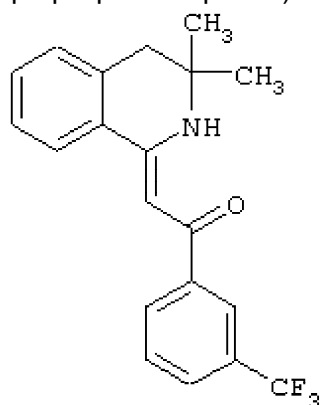


ТСХ: Rf 0,19 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,42 (ш, 1H), 7,75-7,15 (м, 8H), 5,82 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 1(36)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-трифторметилфенил)этан-1-он

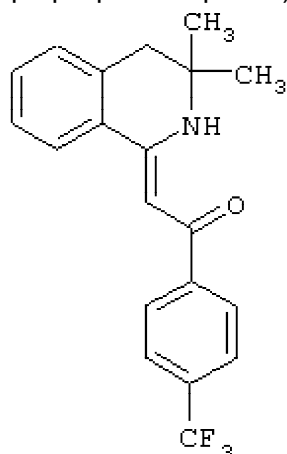


ТСХ: Rf 0,47 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,92 (ш, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,55-7,20 (м, 3H), 6,31 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 1(37)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-трифторметилфенил)этан-1-он



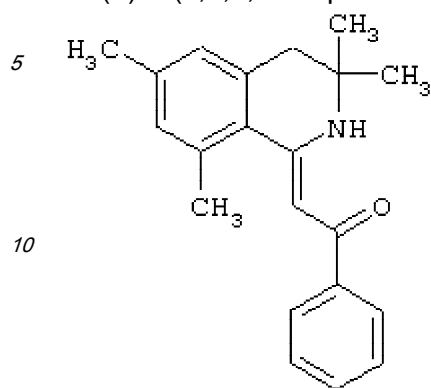
ТСХ: Rf 0,27 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,93 (ш, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,83 (м, 1H), 7,69 (д, J=8,0

Гц, 2H), 7,50-7,20 (м, 3H), 6,30 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 1(38)

(Z)-2-(3,3,6,8-Тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

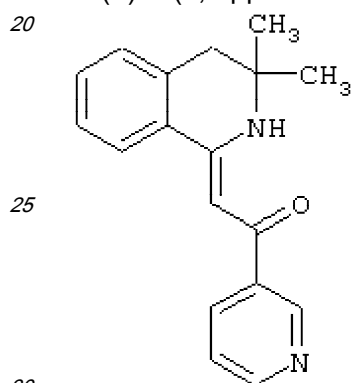


15 TCX: Rf 0,46 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,06 (ш, 1H), 7,88 (м, 2H), 7,50-7,35 (м, 3H), 7,03 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,30 (с, 6H).

Пример 1(39)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-он

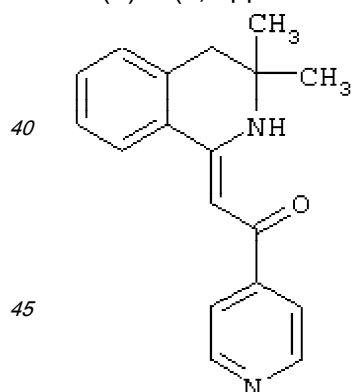


TCX: Rf 0,36 (этилацетат:гексан=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,89 (ш, 1H), 9,16 (дд, J=2,0, 0,5 Гц, 1H), 8,66 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=8,0, 2,0, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (м, 1H), 7,50-7,20 (м, 4H), 6,29 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 1(40)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-4-ил)этан-1-он

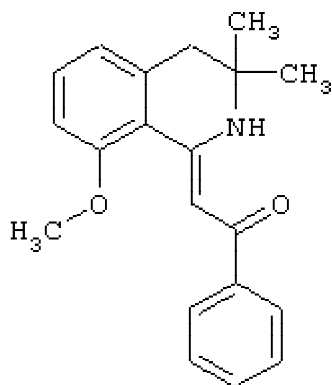


TCX: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,98 (ш, 1H), 8,72 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,75 (д, J=6,0 Гц, 2H), 7,50-7,20 (м, 3H), 6,29 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 1(41)

(Z)-2-(8-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



ТСХ: Rf 0,36 (этилацетат:гексан=1:3).

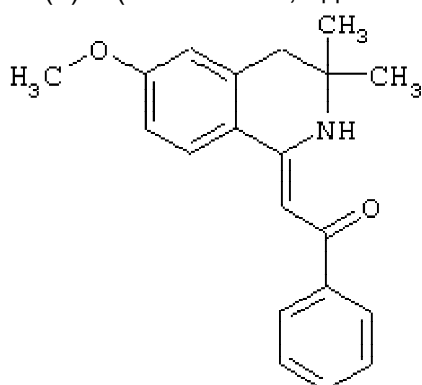
ЯМР (CDCl₃): δ 12,28 (ш, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,50-7,35 (м, 3H), 7,35 (дд, J=7,0, 7,0

Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,92 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,0 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H),

2,85 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Пример 1(42)

(Z)-2-(6-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



ТСХ: Rf 0,28 (этилацетат:гексан=1:3).

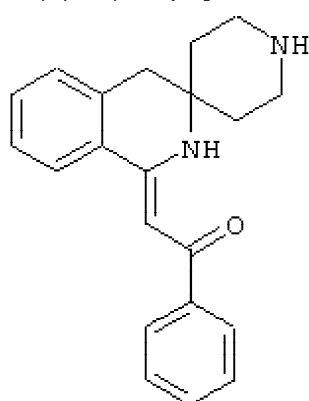
ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (ш, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,77 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,50-7,35 (м,

3H), 6,85 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,87 (с,

3H), 2,86 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 1(43)

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-пиперидин]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



ТСХ: Rf 0,14 (вода:метанол:хлороформ=1:10:50).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,40 (с, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,50-7,20 (м,

6H), 6,39 (с, 1H), 3,12 (м, 4H), 2,96 (с, 2H), 1,83 (м, 4H).

Пример 1(44)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,6-диметилфенил)этан-1-он



15

Пример 1(45)

20



30

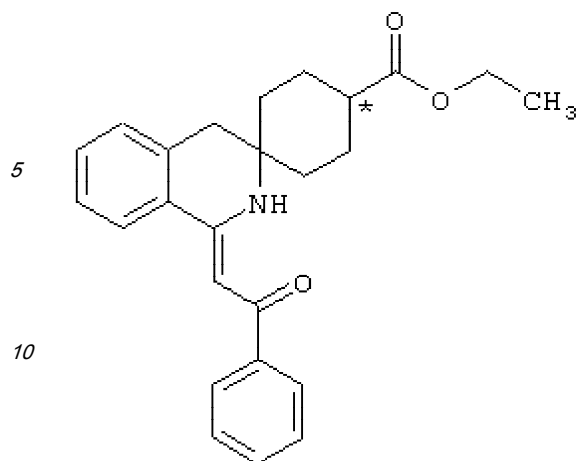
35

40

Пример 1(46)

45

50



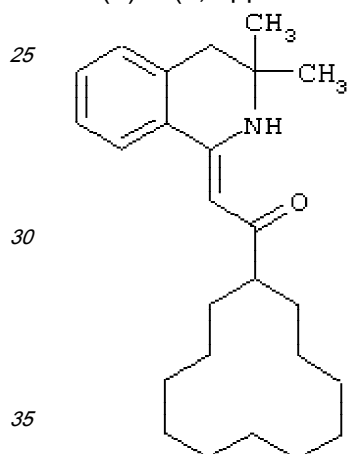
ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=2:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 12,26 (ш, 1H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,57-7,27 (м, 5H), 7,21 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,15 (q, J=7,0 Гц, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,34-2,25 (м, 1H), 1,98-1,40 (м, 8H), 1,27 (т, J=7,0 Гц, 3H).

20 (Данное соединение имеет два стереоизомера благодаря наличию углерода*, к которому присоединена этоксикарбонильная группа. Данное соединение соответствует более полярному соединению на тонком слое силикагеля. А менее полярное соединение, соответствующее данному соединению, описано в примере 1(45)).

Пример 1(47)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклододецилэтан-1-он

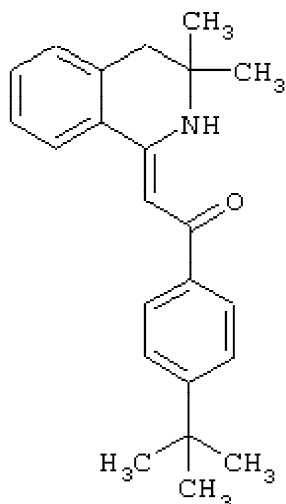


ТСХ: Rf 0,35 (этилацетат:гексан=1:5).

40 ЯМР (CDCl₃): δ 11,32 (ш, 1H), 7,72 (м, 1H), 7,45-7,10 (м, 3H), 5,61 (с, 1H), 2,84 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 1,70-1,20 (м, 22H), 1,29 (с, 6H).

Пример 1(48)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-трет-бутилфенил)этан-1-он

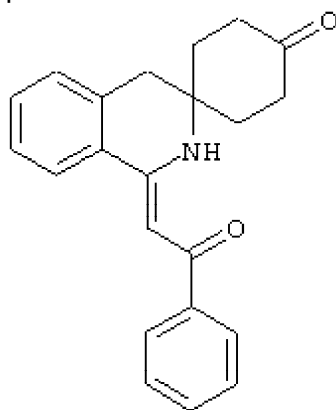


ТСХ: Rf 0,26 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,78 (ш, 1H), 7,89 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,45 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45-7,15 (м, 3H), 6,33 (с, 1H), 2,90 (м, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,35 (с, 9H).

Пример 1(49)

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-4'-оксоциклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

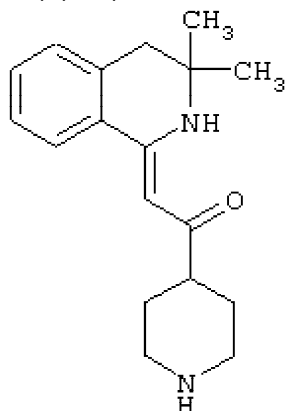


ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,63 (ш, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,87 (м, 1H), 7,50-7,20 (м, 6H), 6,45 (с, 1H), 3,04 (с, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,39 (м, 2H), 2,17 (м, 2H), 1,93 (м, 2H).

Пример 1(50)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиперидин-4-ил)этан-1-он

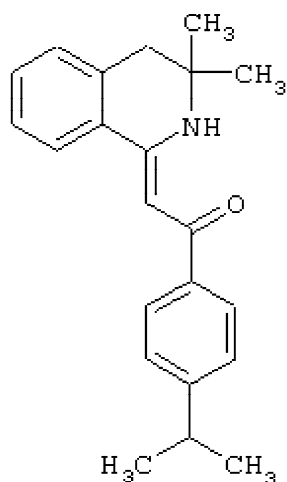


ТСХ: Rf 0,18 (вода:метанол:хлороформ=1:10:50).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,31 (ш, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,45-7,15 (м, 3H), 5,64 (с, 1H), 3,17 (дт, J=12,0, 3,5 Гц, 2H), 2,85 (с, 2H), 2,67 (дт, J=3,5, 12,0 Гц, 2H), 2,42 (тт, J=12,0, 4,0 Гц, 1H), 1,86 (м, 2H), 1,68 (м, 2H), 1,30 (с, 6H).

Пример 1(51)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-изопропилфенил)этан-1-он

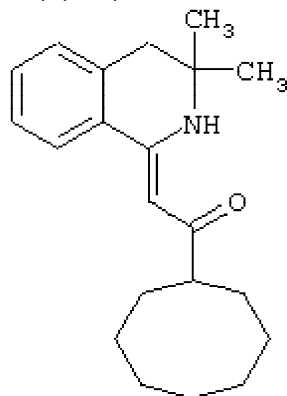


ТСХ: Rf 0,38 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,78 (с, 1H), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,86-7,80 (м, 1H), 7,44-7,18 (м, 3H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,32 (с, 1H), 3,02-2,81 (м, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,28 (д, J=8,0 Гц, 6H).

Пример 1(52)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклооктилэтан-1-он

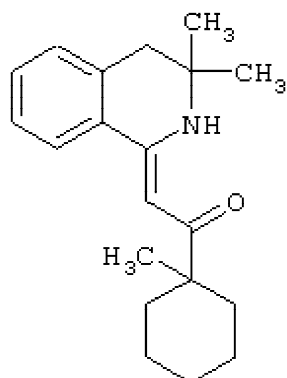


ТСХ: Rf 0,42 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,21 (ш, 1H), 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,45-7,20 (м, 2H), 7,16 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,51 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 14H), 1,29 (с, 6H).

Пример 1(53)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-метилциклогексил)этан-1-он



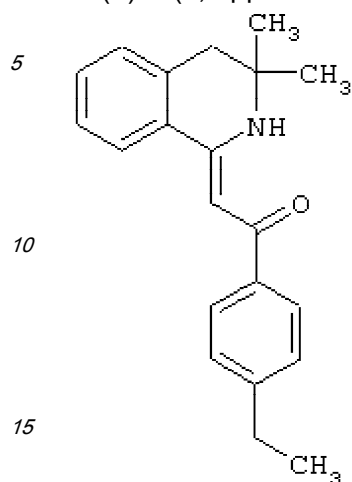
ТСХ: Rf 0,44 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,36 (ш, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,45-7,10 (м, 3H), 5,83 (с, 1H), 2,84

(с, 2H), 2,10-1,95 (м, 2H), 1,65-1,20 (м, 8H), 1,30 (с, 6H), 1,15 (с, 3H).

Пример 1(54)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-этилфенил)этан-1-он

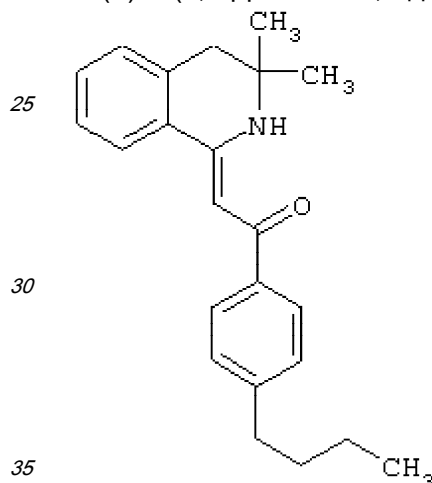


ТСХ: Rf 0,35 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,80 (шс, 1H), 7,90-7,80 (м, 3H), 7,46-7,18 (м, 5H), 6,33 (с, 1H),
20 2,89 (с, 2H), 2,70 (кв, J=7,8 Гц, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,27 (т, J=7,8 Гц, 3H).

Пример 1(55)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-бутилфенил)этан-1-он

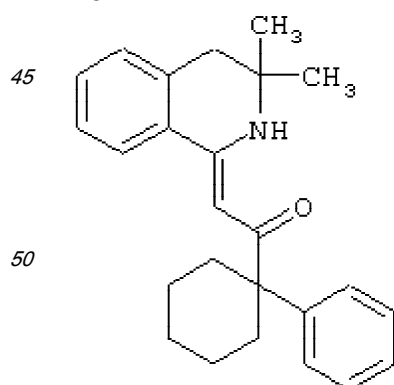


ТСХ: Rf 0,20 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,79 (шс, 1H), 7,89-7,81 (м, 3H), 7,46-7,19 (м, 5H), 6,33 (с, 1H),
2,90 (с, 2H), 2,66 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,39 (м, 2H), 1,36 (с, 6H), 0,93
40 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 1(56)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-фенилциклогексил)этан-1-он

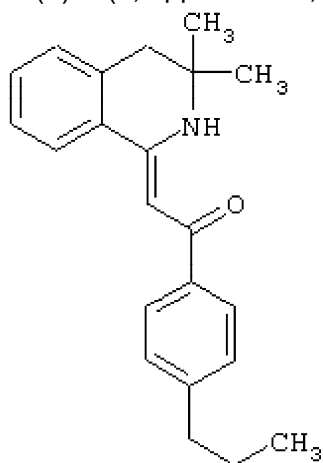


ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,12 (ш, 1H), 7,50-7,10 (м, 9H), 5,55 (с, 1H), 2,78 (с, 2H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,15-2,00 (м, 2H), 1,80-1,30 (м, 6H), 1,26 (с, 6H).

Пример 1(57)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-пропилфенил)этан-1-он

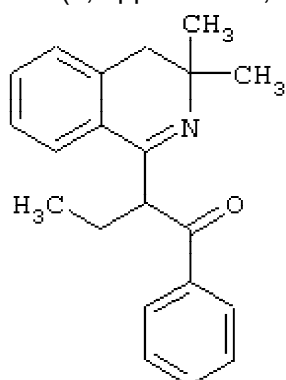


ТСХ: Rf 0,33 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,79 (шс, 1H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,46-7,19 (м, 3H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 2H), 6,33 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,64 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,36 (с, 6H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 1(58)

2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-фенилбутан-1-он

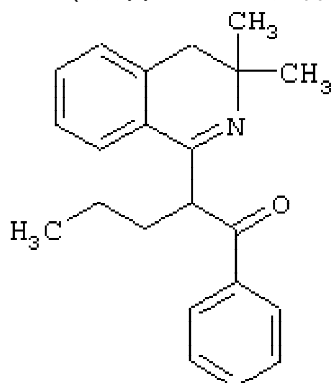


ТСХ: Rf 0,42 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,95-7,91 (м, 2H), 7,59-7,10 (м, 7H), 4,60 (м, 1H), 2,57 (с, 2H), 2,21 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,02 (т, J=8,0 Гц, 3H), 1,00 (с, 3H).

Пример 1(59)

2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-фенилпентан-1-он



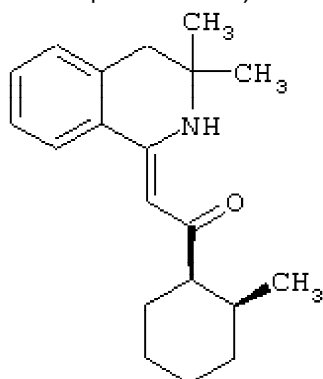
ТСХ: Rf 0,44 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 8,06-7,91 (м, 3H), 7,59-7,24 (м, 5H), 7,11 (м, 1H), 4,69 (дд, J=7,5,

6,0 Гц, 1H), 2,61 (с, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,40 (м, 2H), 1,05 (с, 3H), 1,00 (с, 3H), 0,98 (т, J=8,0 Гц, 3H).

Пример 1(60)

(Z)-цис-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метилциклогексил)этан-1-он

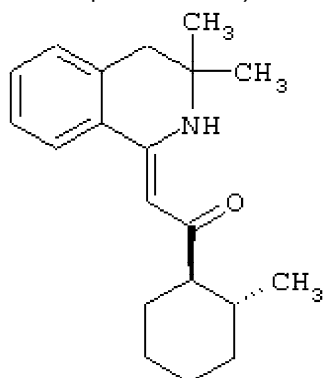


ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,45-7,10 (м, 3H), 5,65 (с, 1H), 2,83 (с, 2H), 2,50 (дт, J=11,0, 4,5 Гц, 1H), 2,28 (м, 1H), 1,90-1,10 (м, 8H), 1,29 (с, 3H), 1,28 (с, 3H), 0,90 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 1(61)

(Z)-транс-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метилциклогексил)этан-1-он

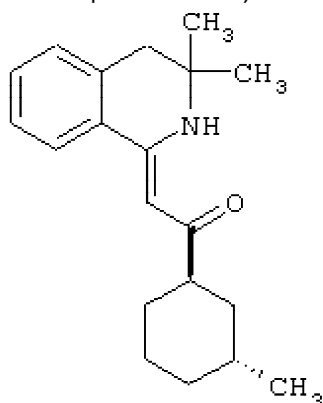


ТСХ: Rf 0,35 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,38 (ш, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,45-7,10 (м, 3H), 5,60 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,00-0,90 (м, 10H), 1,30 (с, 6H), 0,88 (д, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 1(62)

(Z)-транс-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-метилциклогексил)этан-1-он

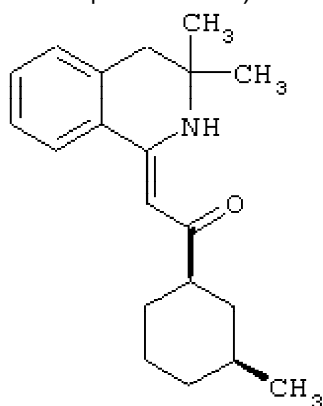


ТСХ: Rf 0,39 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (ш, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,45-7,10 (м, 3H), 5,68 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,59 (м, 1H), 2,10-1,10 (м, 9H), 1,29 (с, 6H), 0,98 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 1(63)

(Z)-цис-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-метилциклогексил)этан-1-он

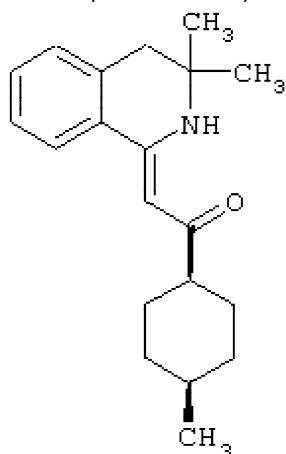


ТСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,34 (ш, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,45-7,10 (м, 3H), 5,64 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,39 (м, 1H), 1,95-0,80 (м, 9H), 1,29 (с, 6H), 0,92 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 1(64)

(Z)-цис-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилциклогексил)этан-1-он

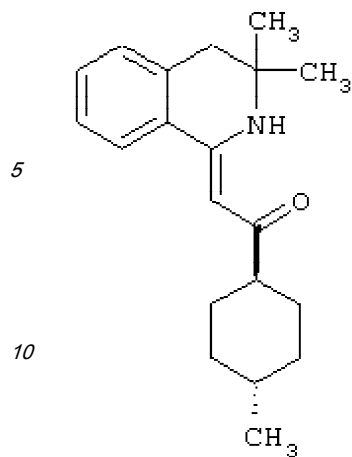


ТСХ: Rf 0,43 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,30 (ш, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,45-7,10 (м, 3H), 5,68 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,38 (м, 1H), 2,00-1,30 (м, 9H), 1,29 (с, 6H), 0,97 (д, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 1(65)

(Z)-транс-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилциклогексил)этан-1-он

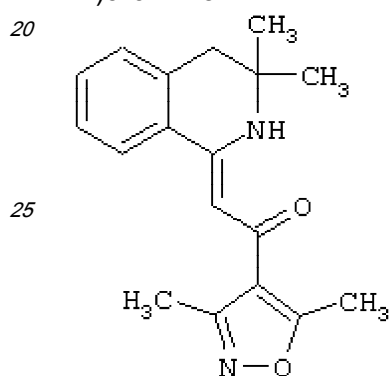


ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат:гексан=1:5).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,33 (ш, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,45-7,10 (м, 3H), 5,64 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,24 (тт, J=12,0, 3,5 Гц, 1H), 2,00-0,90 (м, 9H), 1,29 (с, 6H), 0,90 (д, J=6,5 Гц, 3H).

Пример 1(66)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этан-1-он

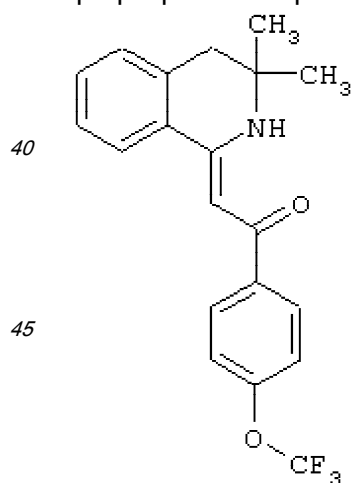


ТСХ: Rf 0,25 (этилацетат:гексан=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,55 (шс, 1H), 7,68 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,49-7,20 (м, 3H), 5,80 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,50 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

Пример 1(67)

35 (Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-трифторметоксифенил)этан-1-он

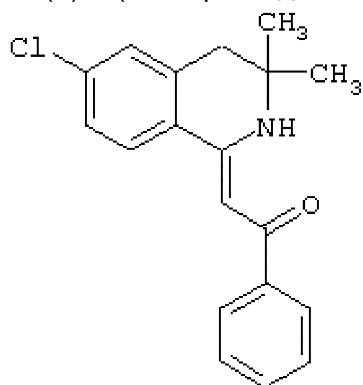


ТСХ: Rf 0,54 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,83 (ш, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 3H), 6,27 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(68)

(Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

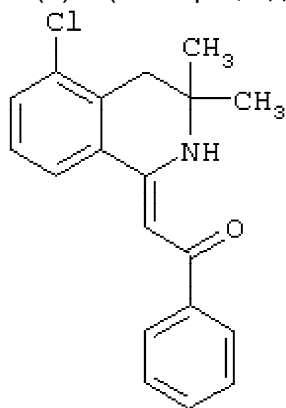


ТСХ: Rf 0,50 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (ш, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 3H), 7,32 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,23 (ш, 1H), 2,88 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(69)

(Z)-2-(5-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

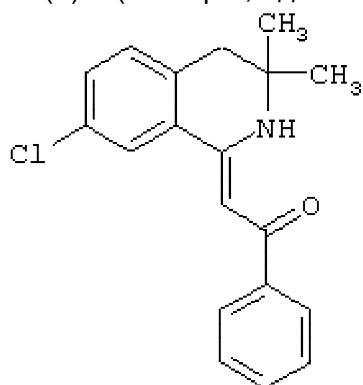


ТСХ: Rf 0,61 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,83 (ш, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 3H), 7,32-7,26 (м, 1H), 6,31 (ш, 1H), 3,03 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 1(70)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

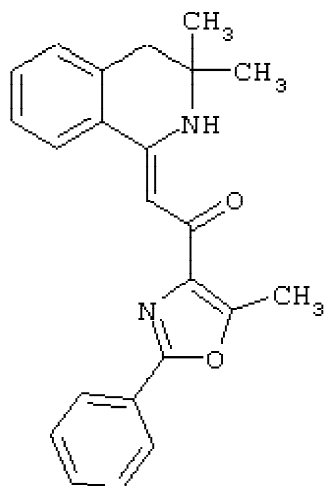


ТСХ: Rf 0,48 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,81 (ш, 1H), 7,97-7,93 (м, 2H), 7,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 3H), 7,41 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,23 (ш, 1H), 2,88 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(71)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этан-1-он

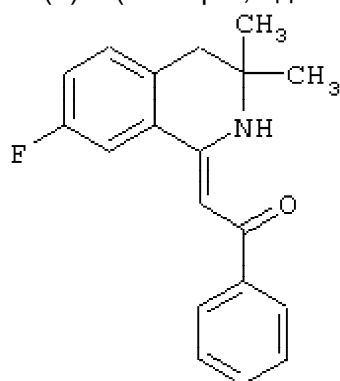


ТСХ: Rf 0,37 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,65 (шс, 1H), 8,11-8,08 (м, 2H), 7,96 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,36 (м, 5H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,72 (шс, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,79 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).

Пример 1(72)

(Z)-2-(7-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

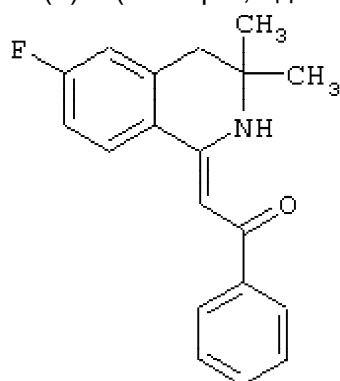


ТСХ: Rf 0,45 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,80 (ш, 1H), 7,96-7,93 (м, 2H), 7,51 (дд, J=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,22-7,11 (м, 2H), 6,24 (ш, 1H), 2,87 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(73)

(Z)-2-(6-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

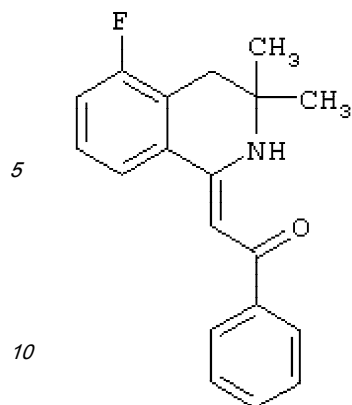


ТСХ: Rf 0,45 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,83 (ш, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,82 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,04 (ддд, J=8,5, 8,5, 3,0 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 6,23 (ш, 1H), 2,90 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 1(74)

(Z)-2-(5-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

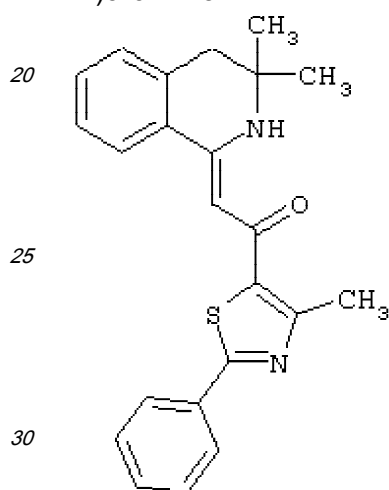


ТСХ: Rf 0,54 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,80 (ш, 1H), 7,96-7,93 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 3H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,19 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 6,31 (ш, 1H), 2,93 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 1(75)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)этан-1-он

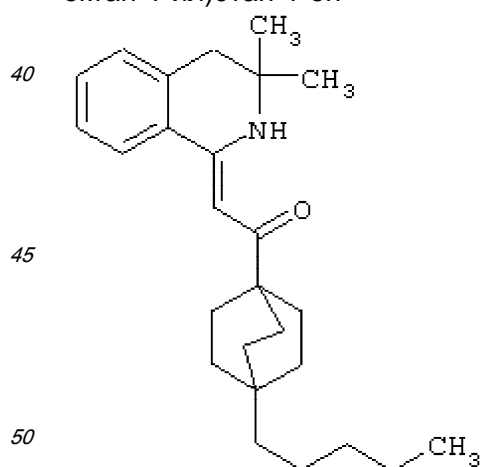


ТСХ: Rf 0,37 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,56 (шс, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,77 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 4H), 7,36 (м, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,85 (с, 3H), 1,37 (с, 6H).

Пример 1(76)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-пентилбицикло[2,2,2]октан-1-ил)этан-1-он



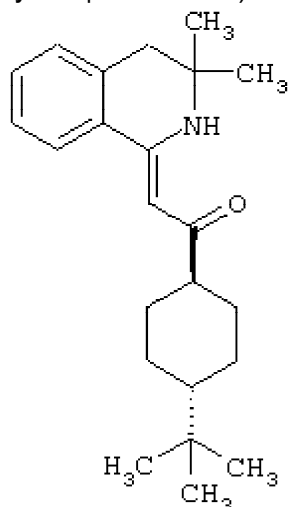
ТСХ: Rf 0,54 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,39 (шс, 1H), 7,70 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,28 (м, 1H),

7,16 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 2,83 (с, 2H), 1,81-1,76 (м, 6H), 1,56 (с, 2H), 1,44-1,38 (м, 6H), 1,28 (с, 6H), 1,23-1,16 (м, 4H), 1,11-1,07 (м, 2H), 0,88 (т, J=7,0 Гц, 3H).

Пример 1(77)

(Z)-транс-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-трет-бутилциклогексил)этан-1-он

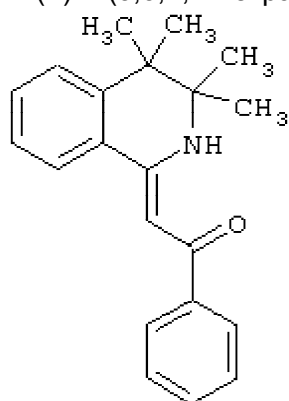


ТСХ: Rf 0,52 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,32 (шс, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,17 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,92 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 1,45 (м, 2H), 1,28 (с, 6H), 1,18-1,01 (м, 3H), 0,86 (с, 9H).

Пример 1(78)

(Z)-2-(3,3,4,4-Тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

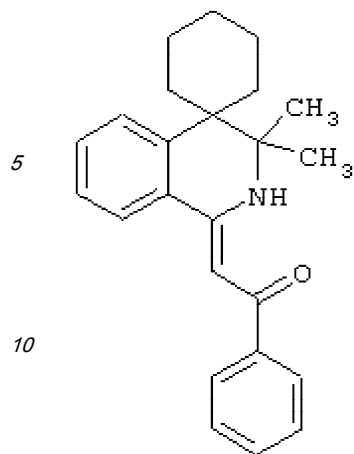


ТСХ: Rf 0,35 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,80 (ш, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,81 (м, 1H), 7,55-7,40 (м, 5H), 7,32 (м, 1H), 6,30 (ш, 1H), 1,50-1,00 (м, 12H).

Пример 1(79)

(Z)-2-(Спиро[3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-4,1'-циклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

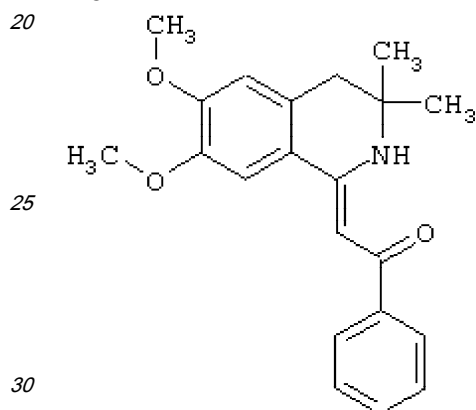


ТСХ: Rf 0,45 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,22 (ш, 1H), 7,99 (м, 2H), 7,81 (м, 1H), 7,50-7,40 (м, 5H), 7,32 (м, 1H), 6,32 (ш, 1H), 2,20-1,00 (м, 16H).

Пример 1(80)

(Z)-2-(6,7-Диметокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

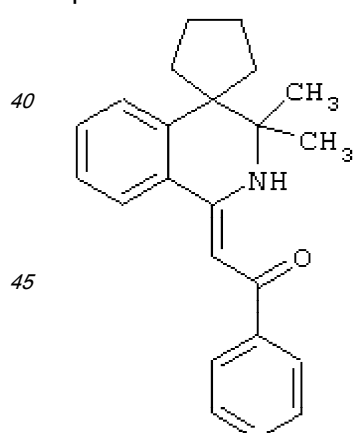


ТСХ: Rf 0,59 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (DMSO-d₆): δ: 11,91 (ш, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 4H), 6,91 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,84 (с, 2H), 1,28 (с, 6H).

Пример 1(81)

(Z)-2-(Спиро[3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-4,1'-циклопентан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

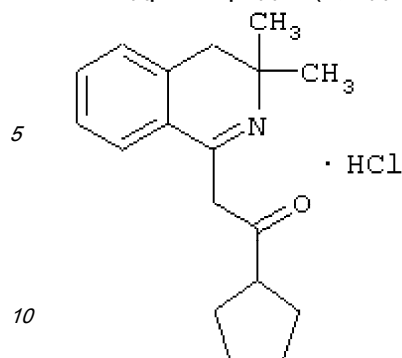


ТСХ: Rf 0,49 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,92 (ш, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55-7,30 (м, 6H), 6,33 (ш, 1H), 2,00-1,10 (м, 14H).

Пример 2

Гидрохлорид 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-циклопентилэтан-1-она



К раствору соединения, полученного в примере 1(2) (1132 мг), в диоксане (5 мл) добавляют по каплям раствор 4 М хлористоводородной кислоты в диоксане (2 мл). Остаток промывают гексаном, получая соединение настоящего изобретения (1212 мг), имеющего следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:гексан=1:5).

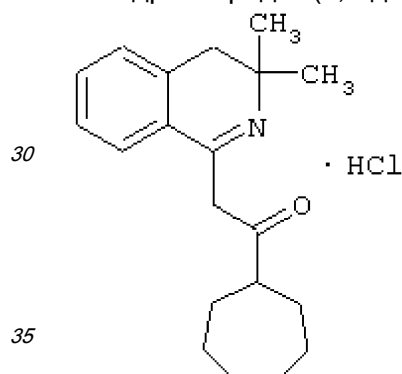
ЯМР (CDCl_3): δ 14,48 (ш, 1H), 7,68 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,62 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,35 (ш, 2H), 3,26 (м, 1H), 3,06 (с, 2H), 2,20-1,55 (м, 8H), 1,59 (с, 6H).

Примеры 2(1)-2(5)

По такой же методике, как описано в примере 2, используя соединения, полученные в примере 1(11), примере 1(25), примере 1(50), примере 1(58) и примере 1(59), вместо соединения, полученного в примере 1(2), получают соединения настоящего изобретения.

Пример 2(1)

Гидрохлорид 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-циклогептилэтан-1-она

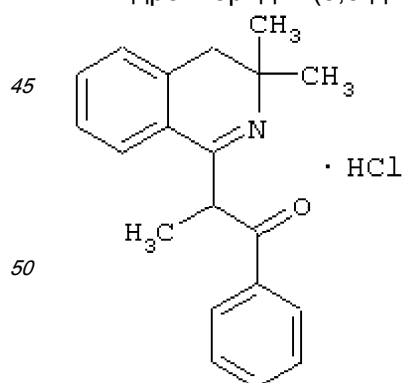


ТСХ: Rf 0,40 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl_3): δ 7,67 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,75 (ш, 2H), 3,05 (с, 2H), 2,93 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 1,85-1,50 (м, 10H), 1,58 (с, 6H).

Пример 2(2)

Гидрохлорид 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-фенилпропан-1-она

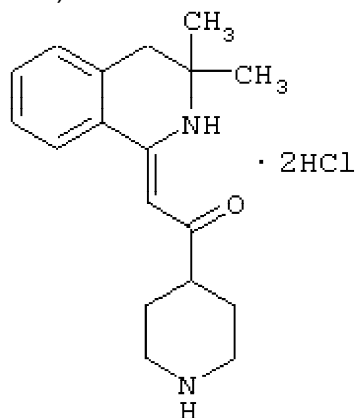


ТСХ: Rf 0,29 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 8,13 (м, 2H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J=8,0, 8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,55-7,35 (м, 4H), 7,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,31 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 3,03 (д, J=16,5 Гц, 1H), 2,85 (д, J=16,5 Гц, 1H), 1,81 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,46 (с, 3H).

Пример 2(3)

Дигидрохлорид (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиперидин-4-ил)этан-1-она

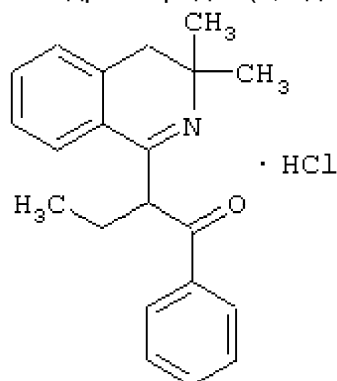


ТСХ: Rf 0,18 (вода:метанол:хлороформ=1:10:50).

ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,19 (ш, 1H), 9,02 (ш, 1H), 8,75 (ш, 1H), 7,80 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 3,25 (м, 2H), 2,95-2,80 (м, 4H), 2,56 (м, 1H), 1,95-1,65 (м, 4H), 1,22 (с, 6H).

Пример 2(4)

Гидрохлорид 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-фенилбутан-1-она

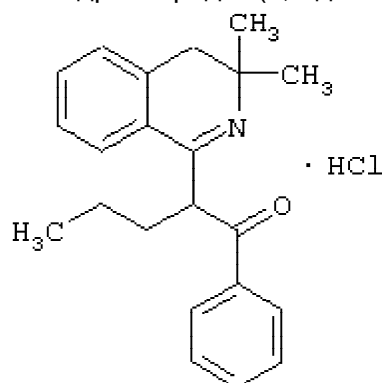


ТСХ: Rf 0,77 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 8,21-8,16 (м, 2H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,65-7,34 (м, 5H), 7,25 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,20 (дд, J=6,2, 5,8 Гц, 1H), 3,00 (д, J=16,6 Гц, 1H), 2,86 (д, J=16,6 Гц, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,15 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Пример 2(5)

Гидрохлорид 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-фенилпентан-1-она

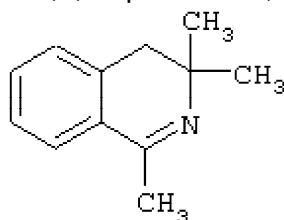


ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 8,20 (м, 2H), 7,88 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,64-7,35 (м, 5H), 7,24 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,24 (дд, $J=6,0, 6,2$ Гц, 1H), 3,01 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 2,83 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 2,48 (м, 1H), 1,99 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,71 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,35 (м, 1H), 0,99 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Ссылочный пример 2

1,3,3-Триметил-3,4-дигидроизохинолин



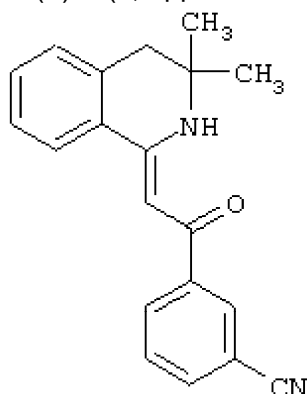
К концентрированной серной кислоте (10 мл) добавляют по каплям раствор 2-метил-1-фенилпропан-2-ола (7,0 г) и ацетонитрила (1,62 мл) в бензоле (7,0 мл) и смесь перемешивают в течение 24 часов при комнатной температуре. Смесь нейтрализуют добавлением к смеси льда и по каплям насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и экстрагируют дважды этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в эфире и экстрагируют 1 н. хлористоводородной кислотой и 2 н. хлористоводородной кислотой. Экстракт промывают эфиром, к смеси добавляют 5 н. водный раствор гидроксида натрия и дважды экстрагируют эфиром. Экстракт промывают последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (2,53 г), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,22 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 7,48 (дд, $J=7,5, 1,5$ Гц, 1H), 7,35 (дт, $J=1,5, 7,5$ Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,14 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,69 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 1,20 (с, 6H).

Пример 3

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-цианофенил)этан-1-он



К раствору диизопропиламина (0,43 мл) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляют по каплям н-бутиллитий (1,6 М раствор в гексане, 2,15 мл) и смесь перемешивают в течение 30 минут при 0°C . К реакционной смеси по каплям добавляют соединение, полученное в ссылочном примере 2 (478 мг), в тетрагидрофуране (2 мл) в течение 90 минут при -78°C . К реакционной смеси добавляют раствор 3-цианобензоилхлорида (571 мг) в тетрагидрофуране (2 мл) и смесь перемешивают с нагреванием до -10°C в течение периода 90 минут. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют дважды эфиром. Экстракт промывают последовательно 1 н. хлористоводородной кислотой, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=30:1→10:1), получая соединение настоящего

изобретения (61 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,49 (гексан:этилацетат=2:1).

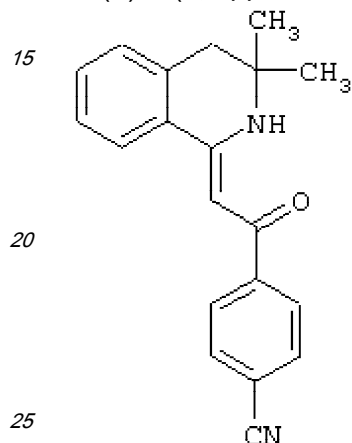
ЯМР (CDCl₃): δ 11,89 (ш, 1H), 8,22 (дд, J=1,5, 1,5 Гц, 1H), 8,17 (ддд, J=7,5, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 7,83 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,71 (ддд, J=7,5, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Примеры 3(1)-3(4)

По такой же методике, как описано в примере 3, используя 4-цианобензоилхлорид, 2-трифторметоксibenзоилхлорид, 2-цианобензоилхлорид или 3-трифторметилбензоилхлорид вместо 3-цианобензоилхлорида получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 3(1)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианопенил)этан-1-он

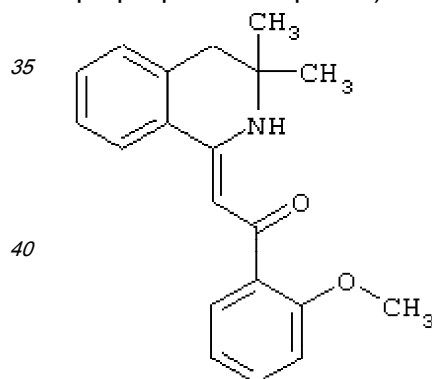


ТСХ: Rf 0,47 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,96 (ш, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,81 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,47 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 3(2)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-трифторметоксифенил)этан-1-он

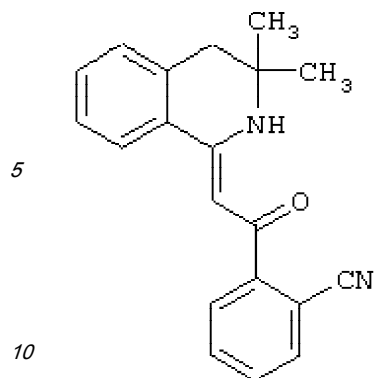


ТСХ: Rf 0,69 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,65 (ш, 1H), 7,79-7,72 (м, 2H), 7,45-7,25 (м, 5H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 3(3)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-цианопенил)этан-1-он

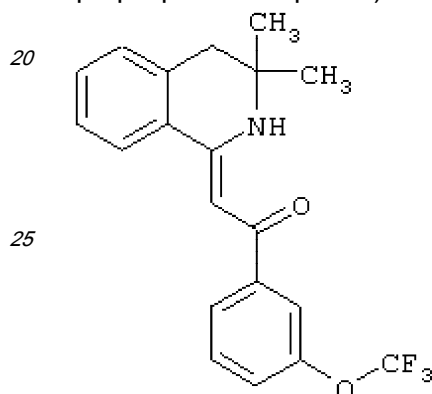


ТСХ: Rf 0,44 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (ш, 1H), 7,87 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,62 (дт, J=1,5, 7,5 Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,34 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 3(4)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-трифторметоксифенил)этан-1-он

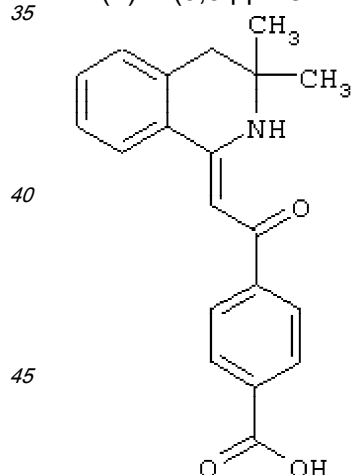


ТСХ: Rf 0,53 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,87 (ш, 1H), 7,88-7,80 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 4

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-карбоксифенил)этан-1-он



К смеси метанола (5 мл) и тетрагидрофурана (5 мл) добавляют соединение, полученное в примере 1(1) (662 мг), добавляют 2 н. водный раствор гидроксида натрия (5 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализуют хлористоводородной кислотой и смесь перемешивают на протяжении ночи. Агрегированную массу, которая появляется,

фильтруют и сушат. Промывают смесью (гексан:этилацетат=1:1), получая соединение настоящего изобретения (575 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,29 (метанол:хлороформ=1:10).

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,12 (ш, 1H), 11,94 (с, 1H), 8,09 (д, 7,0 Гц, 1H), 8,09 (д, J=

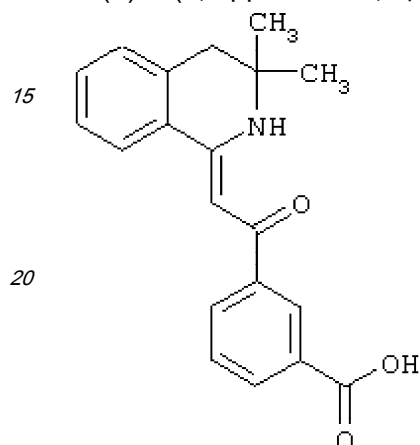
5 8,5 Гц, 2H), 7,99 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,52 (дд, J=7,0, 7,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=7,0, 7,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 1,29 (с, 6H).

Примеры 4(1)-4(3)

По такой же методике, как описано в примере 4, используя соединения, полученные в примере 1(30), примере 1(45) или примере 1(46), вместо соединения, полученного в
10 примере 1(1), получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 4(1)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-карбоксифенил)этан-1-он



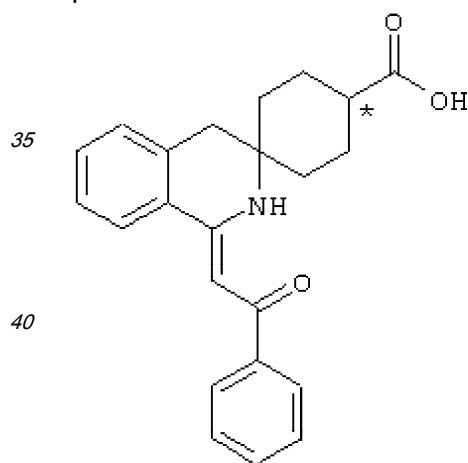
ТСХ: Rf 0,37 (метанол:хлороформ=1:10).

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 13,10 (ш, 1H), 11,90 (с, 1H), 8,47 (дд, J=1,5, 1,5 Гц, 1H), 8,25

(д, J=8,0 Гц, 1H), 8,10-8,00 (м, 2H), 7,65-7,30 (м, 4H), 6,47 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 1,29 (с, 6H).

Пример 4(2)

30 (Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-4'-карбоксиклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



45 ТСХ: Rf 0,35 (хлороформ:метанол:вода=10:1:0,1).

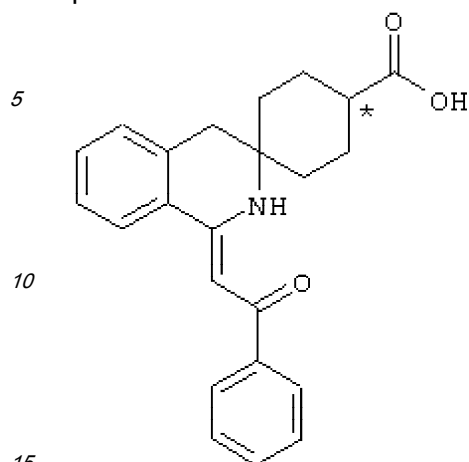
ЯМР (CDCl₃): δ 12,08 (ш, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,83 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,47-7,41

(м, 4H), 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,36 (с, 1H), 2,99 (с, 2H), 2,63-2,56 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 2H), 1,95-1,75 (м, 4H), 1,75-1,60 (м, 2H).

(Данное соединение имеет два стереоизомера благодаря наличию углерода*, к которому
50 присоединена карбоксигруппа. Данное соединение соответствует менее полярному соединению на тонком слое силикагеля. А более полярное соединение, соответствующее данному соединению, описано в примере 4(3)).

Пример 4(3)

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-4'-карбоксиклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



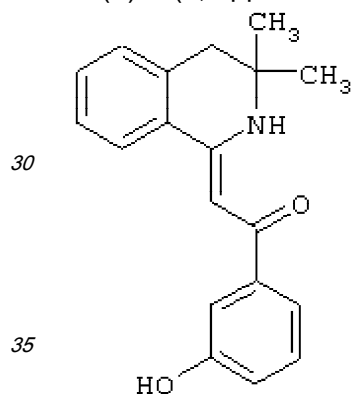
ТСХ: Rf 0,32 (хлороформ:метанол:вода=10:1:0,1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,32 (ш, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44-7,42 (м, 4H), 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,02-1,91 (м, 6H), 1,52-1,43 (м, 2H).

20 (Данное соединение имеет два стереоизомера благодаря наличию углерода*, к которому присоединена карбоксигруппа. Данное соединение соответствует более полярному соединению на тонком слое силикагеля. А менее полярное соединение, соответствующее данному соединению, описано в примере 4(2)).

Пример 5

25 (Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-гидроксифенил)этан-1-он



К соединению, полученному в примере 1(18) (200 мг), добавляют 47% бромистоводородную кислоту (3 мл) и смесь перемешивают в течение 1 часа при 115°C. Реакционной смеси дают охладиться, нейтрализуют добавлением насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и затем экстрагируют дважды этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат над безводным сульфатом магния и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1→1:1), получая соединение настоящего изобретения (147 мг), имеющее следующие физические данные.

45 ТСХ: Rf 0,48 (гексан:этилацетат=1:1).

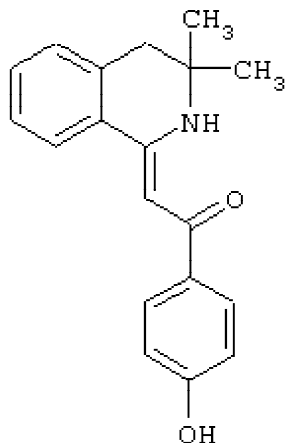
ЯМР (CDCl₃): δ 11,78 (ш, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53-7,25 (м, 5H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,0, 3,0 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 6,13 (ш, 1H), 2,90 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Примеры 5(1)-5(3)

50 По такой же методике, как описано в примере 5, используя соединения, полученные в примере 1(17), примере 1(22) или примере 1(42), вместо соединения, полученного в примере 1(18), получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 5(1)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-4-гидроксифенил)этан-1-он

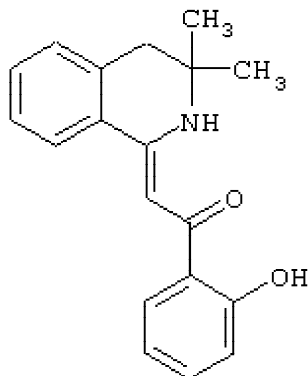


ТСХ: Rf 0,19 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,72 (ш, 1H), 7,91-7,87 (м, 2H), 7,82 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,42 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,90-6,85 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 5(2)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-гидроксифенил)этан-1-он

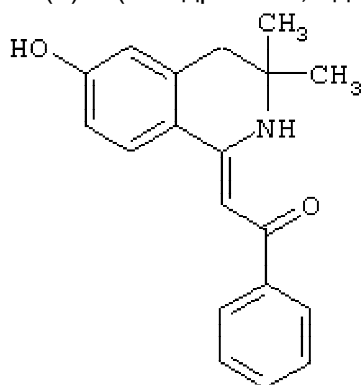


ТСХ: Rf 0,70 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,34 (ш, 1H), 7,83 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,46 (дт, J=1,5, 8,0 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,83 (дт, J=1,0, 8,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 5(3)

(Z)-2-(6-Гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

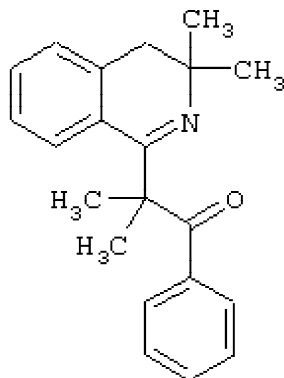


ТСХ: Rf 0,18 (этилацетат:гексан=1:2).

ЯМР (DMSO-d_6): δ 11,84 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 8,00-7,85 (м, 3H), 7,50-7,35 (м, 3H), 6,73 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 1,27 (с, 6H).

Пример 6

2-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-метил-1-фенилпропан-1-он



К раствору (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-она (277 мг; см. Khim Geterotsiki. Soedin., 7, 946-949 (1994)) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляют последовательно 62,7% гидрид натрия (77 мг) и метилиодид (0,14 мл) при 0°C, смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение двух часов. К реакционной смеси добавляют последовательно воду и насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=10:1), получая соединение настоящего изобретения (110 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,62 (этилацетат:гексан=1:5).

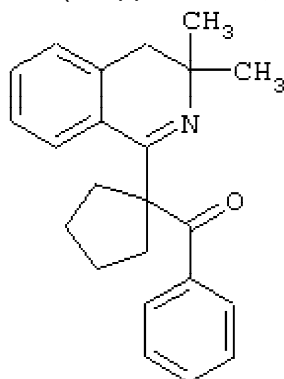
ЯМР (CDCl₃): δ 8,03 (м, 2H), 7,37 (тт, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,20-7,00 (м, 4H), 2,65 (с, 2H), 1,64 (с, 6H), 1,23 (с, 6H).

Примеры 6(1)-6(3)

По такой же методике, как описано в примере 6, используя 1,4-дибромбутан, 1,5-дибромпентан или 2-бром-1-(2-бромэтокси)этан вместо метилиодида получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 6(1)

1-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)циклопентилфенилкетон

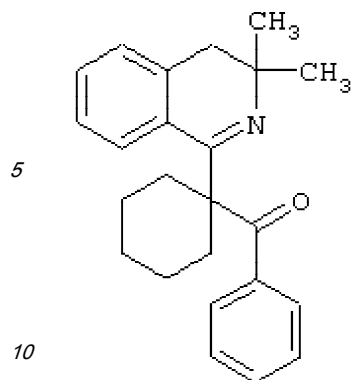


ТСХ: Rf 0,66 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,97 (м, 2H), 7,40-6,90 (м, 7H), 2,57 (с, 2H), 2,70-2,30 (м, 4H), 1,73 (м, 4H), 1,19 (с, 6H).

Пример 6(2)

1-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)цикогексилфенилкетон

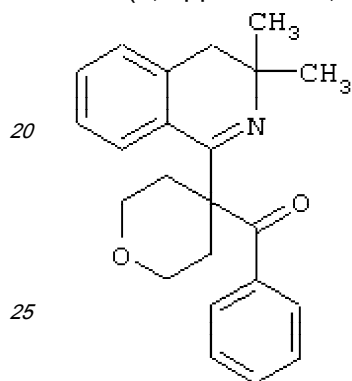


ТСХ: Rf 0,70 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 8,09 (м, 2H), 7,40-7,00 (м, 7H), 2,66 (с, 2H), 2,40-2,05 (м, 4H), 1,80-1,30 (м, 6H), 1,24 (с, 6H).

Пример 6(3)

4-(3,3-Диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-илфенилкетон

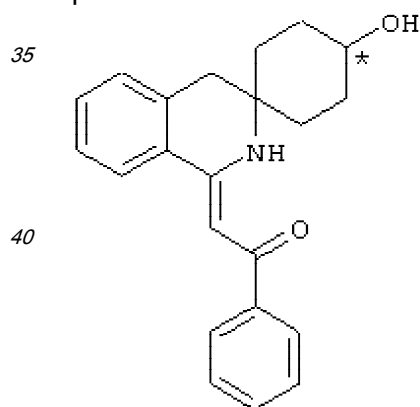


ТСХ: Rf 0,41 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 8,11 (м, 2H), 7,45-7,00 (м, 7H), 3,80 (м, 4H), 2,68 (с, 2H), 2,40 (м, 4H), 1,26 (с, 6H).

Пример 7

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-4'-гидроксициклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 1(49) (52 мг), в метаноле (3 мл) добавляют борогидрид натрия (6 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь добавляют к воде и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают тонкослойной хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат=5:1), получая соединение настоящего изобретения (11 мг менее полярного изомера, 33 мг более полярного изомера).

Данное соединение имеет два стереоизомера благодаря наличию углерода*, к которому присоединена гидроксигруппа. Менее полярное соединение означает соединение у менее полярного положения на тонкослойном силикагеле и более полярное соединение означает соединение у более полярного его положения.

5 Менее полярное соединение

ТСХ: Rf 0,33 (этилацетат:гексан=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,19 (ш, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,82 (м, 1H), 7,50-7,20 (м, 6H), 6,36 (с, 1H), 4,02 (м, 1H), 2,97 (с, 2H), 2,10-1,55 (м, 8H).

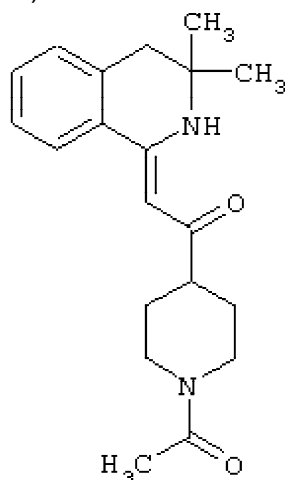
Более полярное соединение

10 ТСХ: Rf 0,28 (этилацетат:гексан=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,34 (ш, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,83 (м, 1H), 7,50-7,20 (м, 6H), 6,37 (с, 1H), 3,66 (м, 1H), 2,89 (с, 2H), 2,00-1,40 (м, 8H).

Пример 8

15 (Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)этан-1-он



30 К раствору соединения, полученного в примере 2(3) (77 мг), и триэтиламина (0,15 мл) в дихлорметане (5 мл) добавляют ацетилхлорид (0,02 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь добавляют к воде и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают последовательно насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным водным

35 раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, получая соединение настоящего изобретения (65 мг), имеющего следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,72 (вода:метанол:хлороформ=1:10:50).

40 ЯМР (CDCl₃): δ 11,33 (ш, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,45-7,15 (м, 3H), 5,62 (с, 1H), 4,65 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,75-2,40 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,00-1,60 (м, 4H), 1,31 (с, 6H).

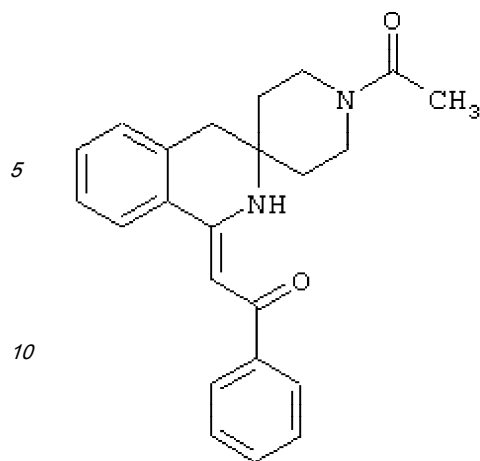
Примеры 8(1)-8(3)

По такой же методике, как описано в примере 8, используя соединение, полученное в примере 2(3), или соответствующее производное амина и галогенидное производное, 45 соответствующе ацетилхлориду, получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 8(1)

(Z)-2-(Спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-1'-ацетилпиперидин]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

50

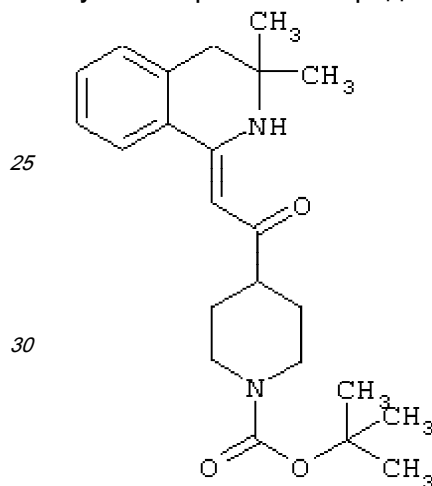


ТСХ: Rf 0,53 (вода:метанол:хлороформ=1:10:100).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 12,47 (с, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,84 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,50-7,20 (м, 6H), 6,42 (с, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,80-3,45 (м, 2H), 3,24 (м, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,90-1,50 (м, 4H).

Пример 8(2)

20 (Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-трет-бутоксикарбонилпиперидин-4-ил)этан-1-он



35 ТСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=1:2).

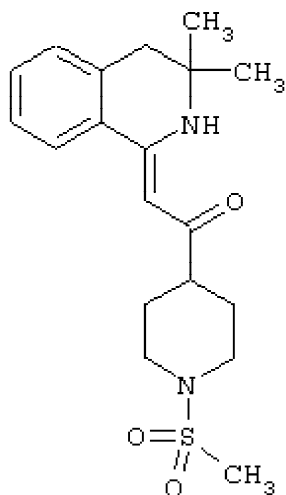
ЯМР (CDCl₃): δ 11,32 (ш, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,45-7,15 (м, 3H), 5,62 (с, 1H), 4,17 (м, 2H), 2,85 (с, 2H), 2,77 (м, 2H), 2,42 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,84 (м, 2H), 1,66 (м, 2H), 1,47 (с, 9H), 1,30 (с, 6H).

Пример 8(3)

40 (Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)этан-1-он

45

50

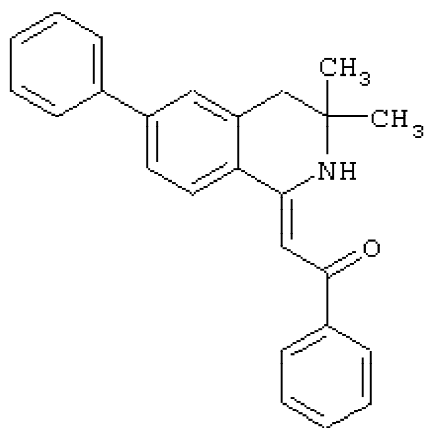


ТСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,35 (ш, 1H), 7,68 (м, 1H), 7,45-7,15 (м, 3H), 5,61 (с, 1H), 3,85 (м, 2H), 2,90-2,70 (м, 2H), 2,86 (с, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,42 (м, 1H), 2,05-1,80 (м, 4H), 1,32 (с, 6H).

Пример 9

(Z)-2-(6-Фенил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



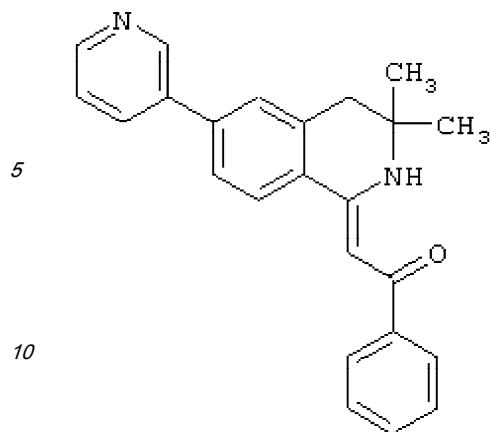
В атмосфере аргона раствор соединения, полученного в примере 1(68) (312 мг), в диметоксиэтаноле (10 мл) дегазируют и к смеси добавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий (58 мг), насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2,5 мл) и бензолбороновую кислоту и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 дней. Реакционной смеси дают остыть, добавляют воду и дважды экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают тонкослойной хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат=5:1), получая соединение настоящего изобретения (121 мг), имеющего следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (ш, 1H), 7,99-7,96 (м, 2H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,66-7,63 (м, 2H), 7,58 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,51-7,38 (м, 7H), 6,36 (ш, 1H), 2,98 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

Пример 9(1)

(Z)-2-(6-(Пиридин-3-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



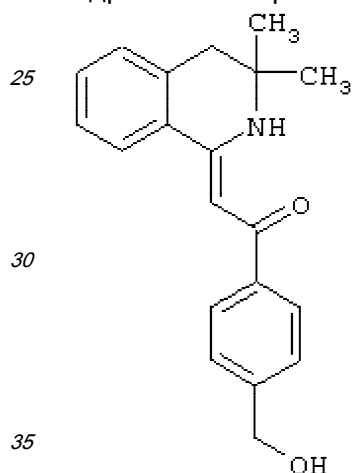
По такой же методике, как описано в примере 9, используя диэтил(3-пиридил)боран вместо бензолбороновой кислоты, получают соединение настоящего изобретения, имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,31 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,81 (ш, 1H), 8,91 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,65 (дд, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 7,98-7,93 (м, 4H), 7,57 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 5H), 6,38 (с, 1H), 2,99 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

Пример 10

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-гидроксиметилфенил)этан-1-он



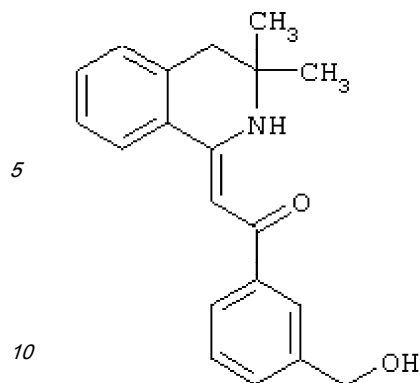
К суспензии литийалюминийгидрида (95 мг) в безводном тетрагидрофуране (9 мл) добавляют соединение, полученное в примере 1(1) (317 мг), в безводном тетрагидрофуране (6 мл) и смесь перемешивают в течение 1 часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор сульфата натрия (1,0 мл) и смесь перемешивают. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1→1:1), получая соединение настоящего изобретения (251 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,33 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (ш, 1H), 7,95 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,35 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,76 (с, 2H), 2,91 (с, 2H), 1,75 (ш, 1H), 1,37 (с, 6H).

Пример 10(1)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-гидроксиметилфенил)этан-1-он



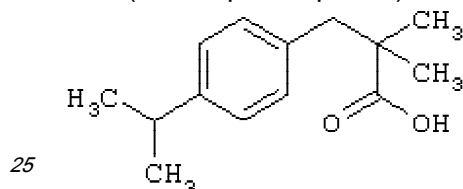
По такой же методике, как описано в примере 10, используя соединение, полученное в примере 1(30), вместо соединения, полученного в примере 1(1), получают следующее соединение настоящего изобретения.

15 TCX: Rf 0,33 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,86 (ш, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,90-7,83 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 3H), 7,35 (т, J=7,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 2,91 (с, 2H), 1,77 (ш, 1H), 1,37 (с, 6H).

Ссылочный пример 3

20 3-(4-Изопропилфенил)-2,2-диметилпропановая кислота



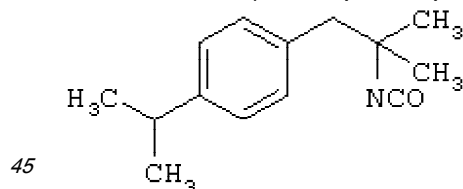
Тетрагидрофуран (40 мл) растворяют в диизопропиламин (3,08 мл), к смеси добавляют н-бутиллитий (13,8 мл; 1,6 М раствор в гексане) при -78°C, затем добавляют по каплям изобутилмасляную кислоту (0,93 мл) и смесь перемешивают в течение 1 часа при 30°C. К реакционной смеси добавляют раствор 4-изопропилбензилхлорида (2,19 г) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливают в холодную хлористоводородную кислоту и экстрагируют этилацетатом. Экстракт концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=5:1), получая указанное в заголовке соединение (1,73 г), имеющее следующие физические данные.

35 TCX: Rf 0,32 (этилацетат:гексан=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,15-7,05 (м, 4H), 2,88 (м, 1H), 2,86 (с, 2H), 1,23 (д, J=7,0 Гц, 6H), 1,20 (с, 6H).

Ссылочный пример 4

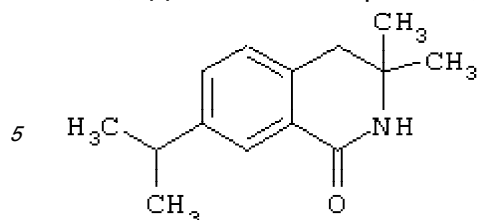
40 2-Метил-1-(4-изопропилфенил)пропан-2-изоцианат



Соединение, полученное в ссылочном примере 3 (1,71 г), дифенилфосфорилиазид (2,15 г) и триэтиламин (1,2 мл) добавляют к диоксану (20 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционной смеси дают охладиться, выливают в смесь лед-вода и экстрагируют эфиром. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют, получая неочищенный продукт указанного в заголовке соединения (1,70 г). Его используют в следующей реакции без очистки.

Ссылочный пример 5

3,3-Диметил-7-изопропил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-он



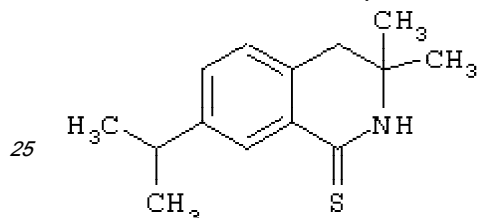
10 К соединению, полученному в сылочном примере 4 (1,70 г), добавляют полифосфорную кислоту (100 г) и смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют смесь лед-вода и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат=3:2), получая указанное в заголовке соединение (60 мг), имеющее следующие

15 физические данные.
TCX: Rf 0,36 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,73 (ш, 1H), 2,95 (м, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,31 (с, 6H), 1,27 (д, J=7,0 Гц, 6H).

20 Сылочный пример 6

3,3-Диметил-7-изопропил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-тион



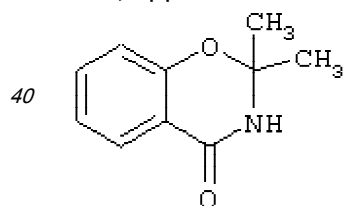
30 Соединение, полученное в сылочном примере 5 (52 мг), и реагент Лавессона (48 мг) добавляют к толуолу (5 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционной смеси дают охладиться и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1), получая указанное в заголовке соединение (48 мг), имеющее следующие физические данные.

TCX: Rf 0,35 (хлороформ:гексан=1:4).

35 ЯМР (CDCl₃): δ 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97 (ш, 1H), 7,33 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,90 (с, 2H), 1,34 (с, 6H), 1,28 (д, J=7,0 Гц, 6H).

Сылочный пример 7

3,3-Диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-он



45 К хлороформу (30 мл) добавляют 2-гидроксибензамид (2,74 г) и ацетондиметилацеталь (2,6 мл), добавляют концентрированную серную кислоту при комнатной температуре и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 8 часов. Реакционной смеси дают охладиться и фильтруют. Фильтрат концентрируют. К остатку добавляют эфир, смесь промывают последовательно 2 н. водным раствором гидроксида натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют, получая указанное в заголовке соединение (1,62 г), имеющее следующие

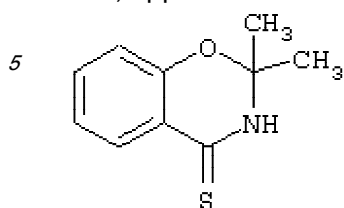
50 физические данные.
TCX: Rf 0,45 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,92 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,5 Гц, 1H),

7,15 (ш, 1H), 7,07 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 1,66 (с, 6H).

Ссылочный пример 8

3,3-Диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-тион



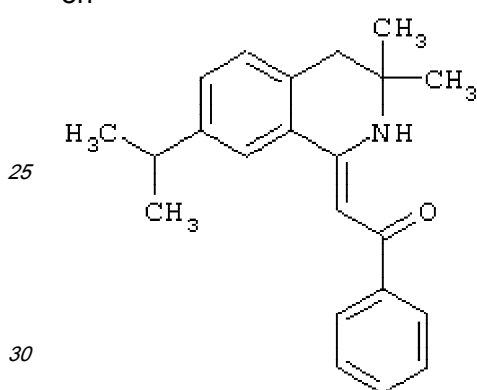
10 К толуолу (70 мл) добавляют соединение, полученное в ссылочном примере 7 (1,20 г), и реагент Лавессона (1,37 г) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. Реакционную смесь очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат=5:1), получая указанное в заголовке соединение (1,34 г), имеющее следующие физические данные.

15 ТСХ: Rf 0,45 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 8,45 (ш, 1H), 8,31 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,46 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,07 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 1,66 (с, 6H).

Пример 11

20 он (Z)-2-(7-Изопропил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-



Соединение, полученное в ссылочном примере 6 (45 мг), растворяют в ксилоле (5 мл), добавляют бензоилметилбромид (46 мг) и смесь перемешивают в течение 1,5 часа. К реакционной смеси добавляют триэтиламин (0,04 мл) и смесь перемешивают в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляют трифенилфосфин (61 мг), смесь перемешивают в течение 15 минут, добавляют триэтиламин (0,04 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционной смеси дают охладиться и очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=20:1), получая соединение настоящего изобретения (58 мг), имеющее следующие физические данные.

40 ТСХ: Rf 0,19 (этилацетат:гексан=1:10).

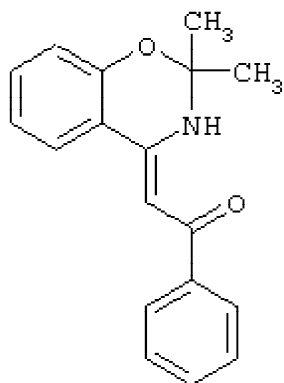
ЯМР (CDCl₃): δ 11,88 (ш, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,30 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 2,98 (м, 1H), 2,86 (с, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,30 (д, J=7,0 Гц, 6H).

Примеры 11(1)-11(203)

45 По такой же методике, как описано в примере 11, используя соединение, полученное в ссылочном примере 6, или соответствующее производное и бензоилметилбромид или соответствующее производное получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 11(1)

50 (Z)-2-(3,3-Диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

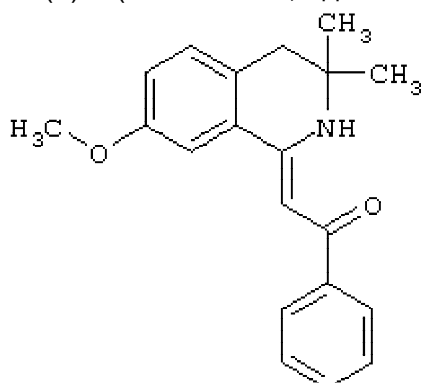


ТСХ: Rf 0,22 (хлороформ:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,65 (ш, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,74 (д, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 4H), 7,07 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 1,67 (с, 6H).

Пример 11(2)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

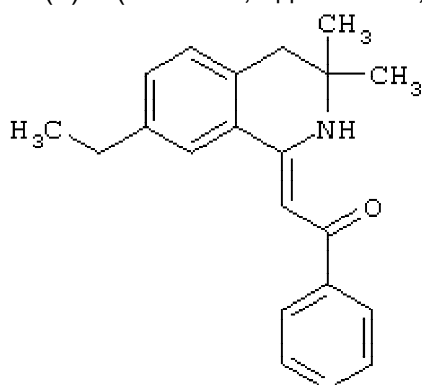


ТСХ: Rf 0,20 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (ш, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,34 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,0, 2,5 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,83 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 11(3)

(Z)-2-(7-Этил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

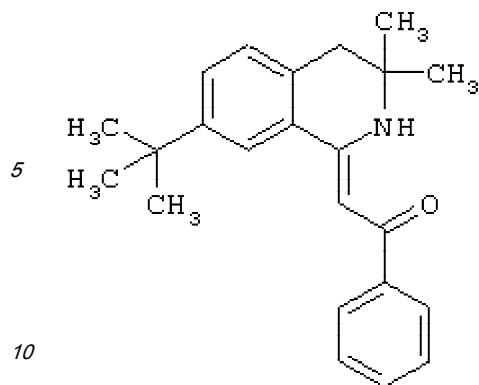


ТСХ: Rf 0,31 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,86 (ш, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,27 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,71 (кв, J=7,5 Гц, 2H), 1,36 (с, 6H), 1,29 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 11(4)

(Z)-2-(7-трет-Бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

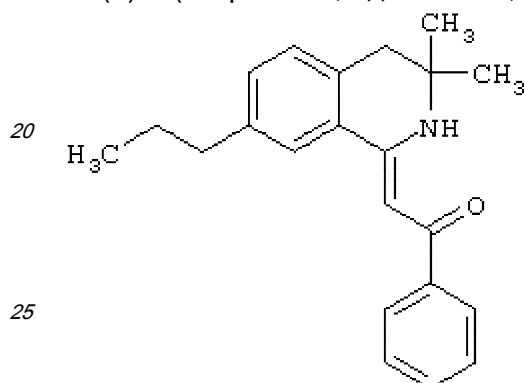


ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,90 (ш, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 4H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,36 (с, 6H).

Пример 11(5)

(Z)-2-(7-Пропил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

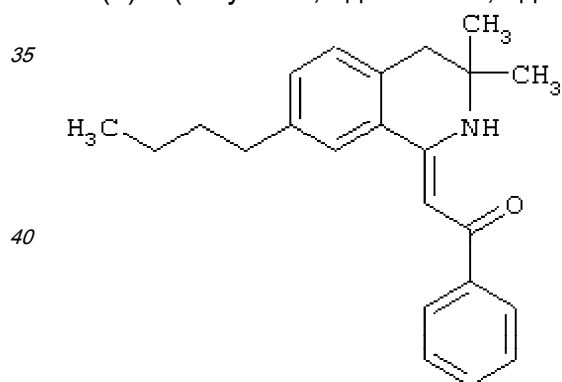


ТСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,86 (ш, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,61 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,24 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,65 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,69 (м, 2H), 1,36 (с, 6H), 0,98 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 11(6)

(Z)-2-(7-Бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

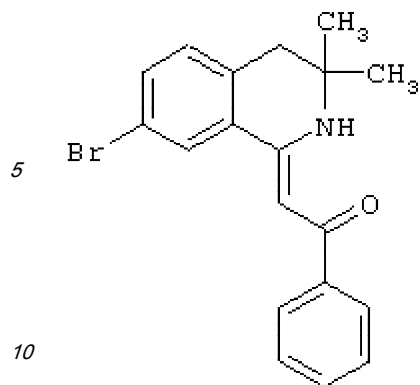


ТСХ: Rf 0,27 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,86 (ш, 1H), 7,96 (м, 2H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,25 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,67 (т, J=7,5 Гц, 2H), 1,65 (м, 2H), 1,39 (м, 2H), 1,36 (с, 6H), 0,96 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 11(7)

(Z)-2-(7-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

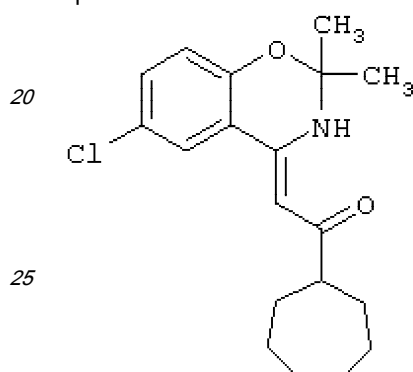


ТСХ: Rf 0,27 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,75 (ш, 1H), 8,00-7,90 (м, 3H), 7,54 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

15 Пример 11(8)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

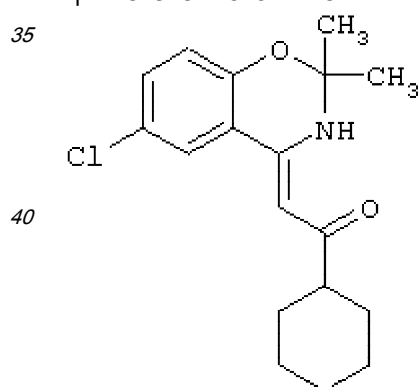


ТСХ: Rf 0,46 (этилацетат:гексан=1:5).

30 ЯМР (CDCl₃): δ 10,98 (ш, 1H), 7,56 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,86 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,55 (с, 1H), 2,49 (м, 1H), 1,95-1,40 (м, 12H), 1,58 (с, 6H).

Пример 11(9)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

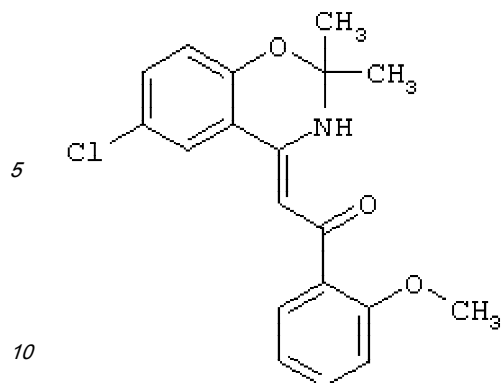


45 ТСХ: Rf 0,42 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,07 (ш, 1H), 7,57 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 2,32 (м, 1H), 1,95-1,15 (м, 10H), 1,59 (с, 6H).

Пример 11(10)

50 (Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он

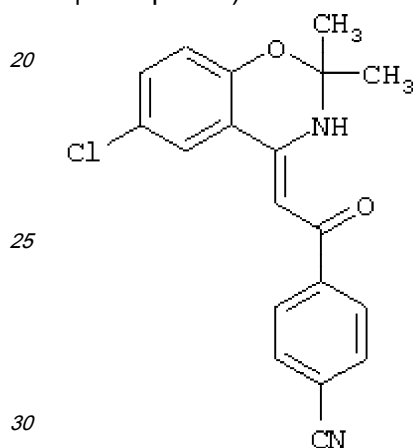


ТСХ: Rf 0,20 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,40 (ш, 1H), 7,65 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,39 (м, 1H), 7,33 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,65 (с, 6H).

Пример 11(11)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

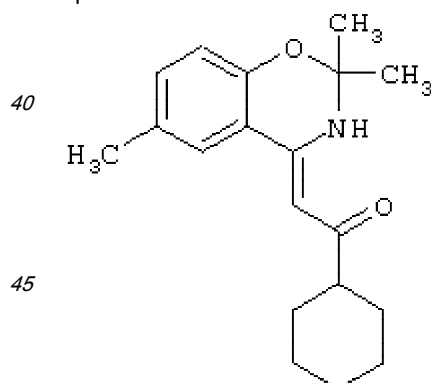


ТСХ: Rf 0,19 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,67 (ш, 1H), 8,01 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,75 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,67 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,40 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,93 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 1,68 (с, 6H).

Пример 11(12)

(Z)-2-(3,3,7-Триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



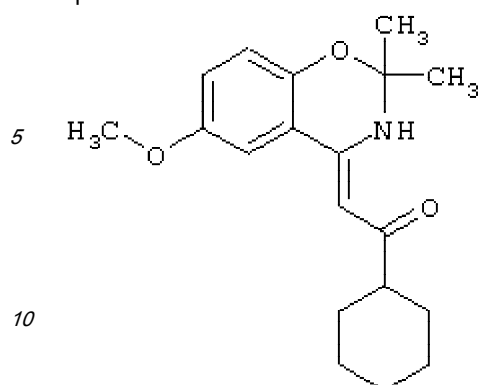
ТСХ: Rf 0,39 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,15 (ш, 1H), 7,40 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,31 (м, 1H), 1,95-1,15 (м, 10H), 1,58 (с, 6H).

Пример 11(13)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

циклогексилэтан-1-он

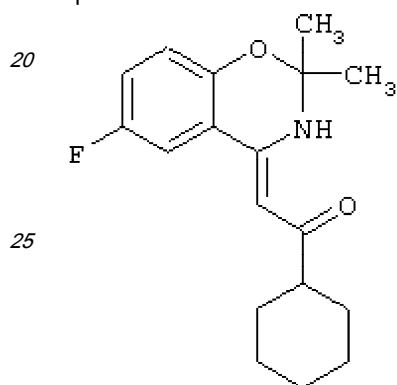


ТСХ: Rf 0,31 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,14 (ш, 1H), 7,08 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H),
 15 6,85 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,32 (м, 1H), 1,95-1,15 (м, 10H), 1,58 (с, 6H).

Пример 11(14)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогексилэтан-1-он

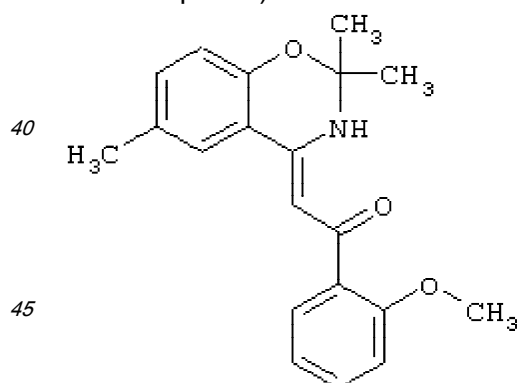


30 ТСХ: Rf 0,41 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,07 (ш, 1H), 7,29 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,08 (ддд, J=9,0, 8,0,
 3,0 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 2,32 (м, 1H), 1,95-1,15 (м,
 10H), 1,59 (с, 6H).

Пример 11(15)

35 (Z)-2-(3,3,7-Триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-
 метоксифенил)этан-1-он

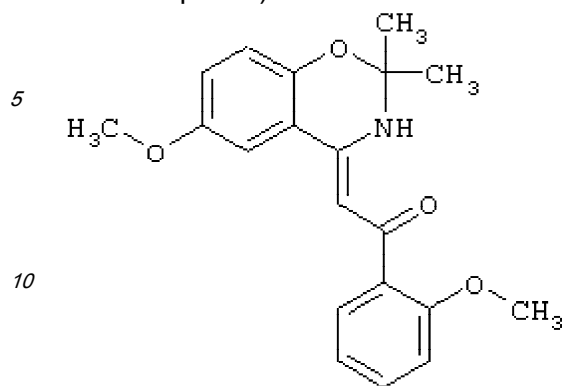


ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,48 (ш, 1H), 7,64 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,0 Гц, 1H),
 50 7,37 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=7,5,
 7,5,1,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H),
 3,92 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,65 (с, 6H).

Пример 11(16)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он

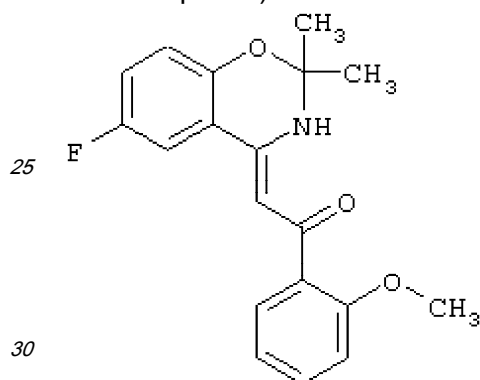


ТСХ: Rf 0,31 (этилацетат:гексан=1:3).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,46 (ш, 1H), 7,66 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (ддд, J=8,0, 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 3H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 1,64 (с, 6H).

Пример 11(17)

20 (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он

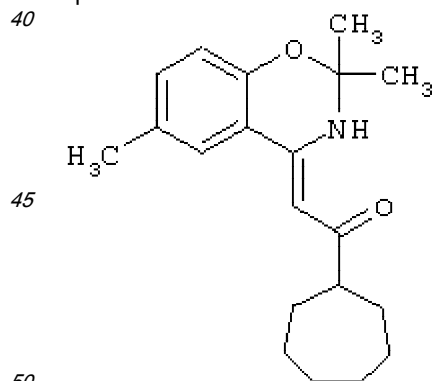


ТСХ: Rf 0,40 (этилацетат:гексан=1:3).

35 ЯМР (CDCl₃): δ 11,40 (ш, 1H), 7,67 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,39 (ддд, J=8,0, 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,10 (ддд, J=9,0, 8,0, 3,0 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,90 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 1,65 (с, 6H).

Пример 11(18)

40 (Z)-2-(3,3,7-Триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

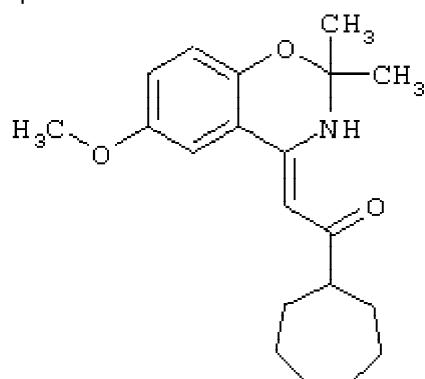


ТСХ: Rf 0,49 (этилацетат:гексан=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,07 (ш, 1H), 7,39 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,59 (с, 6H).

Пример 11(19)

(Z)-2-(7-Метокс-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

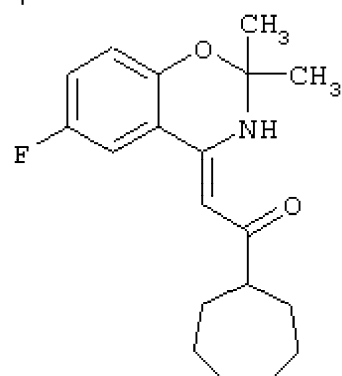


ТСХ: Rf 0,43 (этилацетат:гексан=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,06 (ш, 1H), 7,07 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,49 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,58 (с, 6H).

Пример 11(20)

(Z)-2-(7-Фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

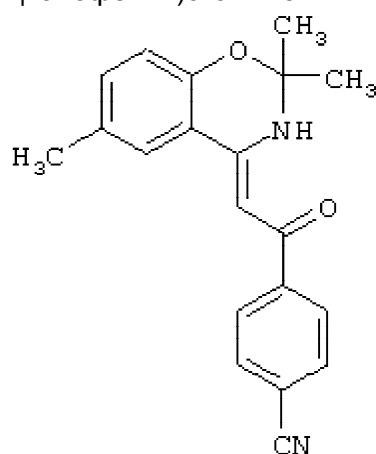


ТСХ: Rf 0,53 (этилацетат:гексан=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 10,98 (ш, 1H), 7,29 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,08 (ддд, J=9,0, 8,0, 3,0 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,0, 5,0 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 2,48 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,59 (с, 6H).

Пример 11(21)

(Z)-2-(3,3,7-Триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианопенил)этан-1-он



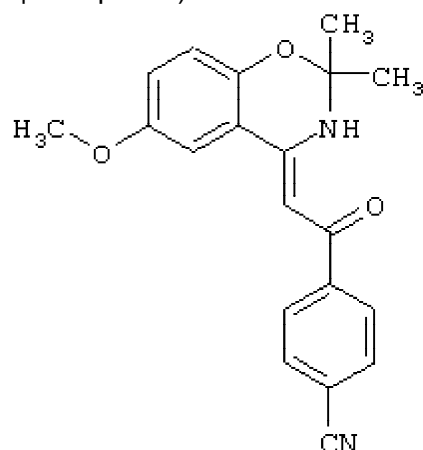
ТСХ: Rf 0,26 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,74 (ш, 1H), 8,02 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,49 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,24 (с,

1H), 2,38 (с, 3H), 1,67 (с, 6H).

Пример 11(22)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он



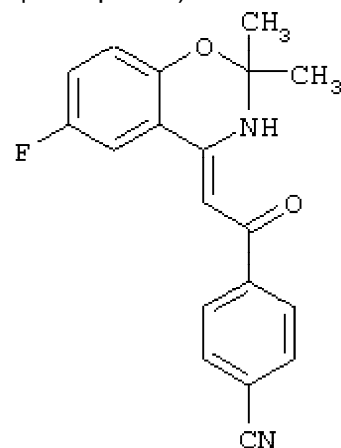
ТСХ: Rf 0,16 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,72 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,74 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,17

(д, J=3,0 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,92 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 1,67 (с, 6H).

Пример 11(23)

(Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он



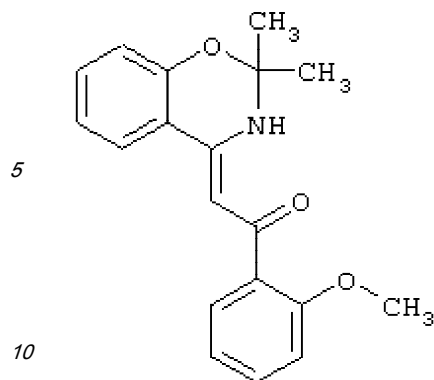
ТСХ: Rf 0,24 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,66 (ш, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,40

(дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,17 (ддд, J=9,0, 8,0, 3,0 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 1,68 (с, 6H).

Пример 11(24)

(Z)-2-(3,3-Диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он

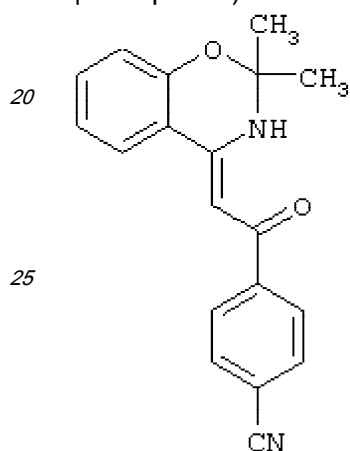


ТСХ: Rf 0,29 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,49 (ш, 1H), 7,68-7,63 (м, 2H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,05-6,93 (м, 4H), 6,30 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,66 (с, 6H).

Пример 11(25)

(Z)-2-(3,3-Диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

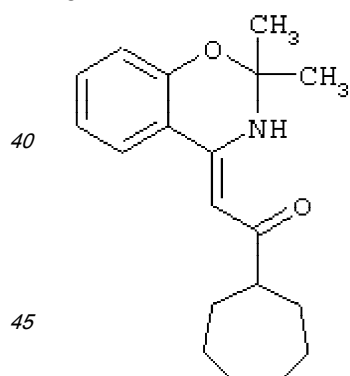


ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,75 (ш, 1H), 8,03-7,99 (м, 2H), 7,75-7,71 (м, 3H), 7,46 (дт, J=1,5, 8,0 Гц, 1H), 7,09 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 1,69 (с, 6H).

Пример 11(26)

(Z)-2-(3,3-Диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

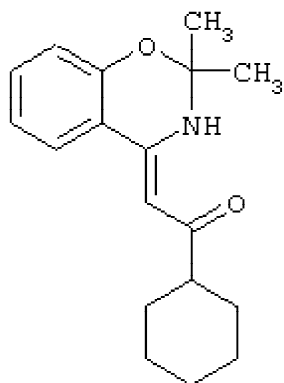


ТСХ: Rf 0,59 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,08 (ш, 1H), 7,61 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 2,53-2,43 (м, 1H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,82-1,45 (м, 16H).

Пример 11(27)

(Z)-2-(3,3-Диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

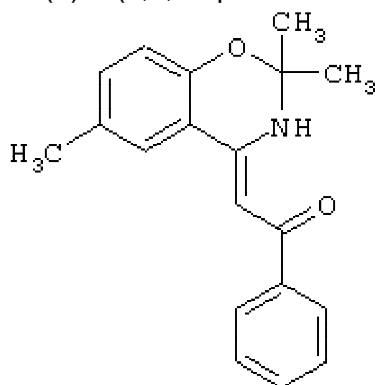


ТСХ: Rf 0,56 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,16 (ш, 1H), 7,61 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 2,31 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,71-1,67 (м, 1H), 1,61 (с, 6H), 1,49-1,19 (м, 5H).

Пример 11(28)

(Z)-2-(3,3,7-Триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

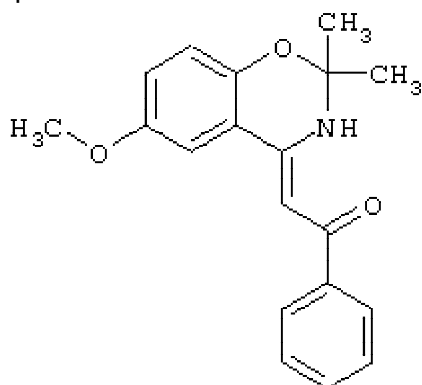


30 ТСХ: Rf 0,35 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,65 (ш, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,51 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,23 (м, 1H), 6,86 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,66 (с, 6H).

Пример 11(29)

35 (Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

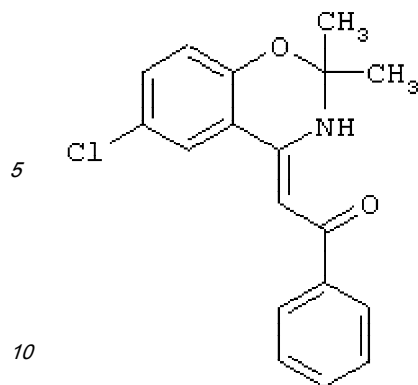


ТСХ: Rf 0,31 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,62 (ш, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,20 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 1,65 (с, 6H).

Пример 11(30)

50 (Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

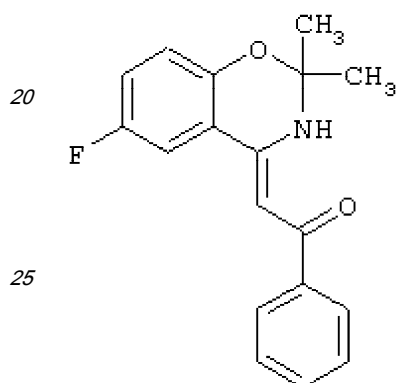


ТСХ: Rf 0,31 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,56 (ш, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,70 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,36 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,91 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 1,66 (с, 6H).

15 Пример 11(31)

(Z)-2-(7-Фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

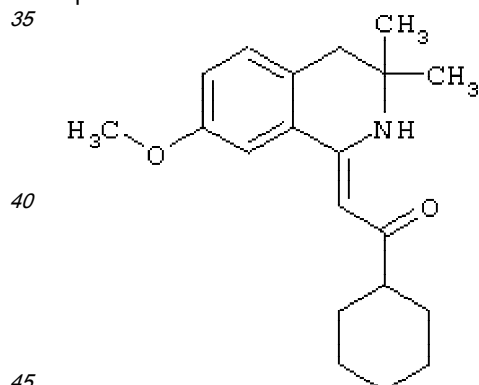


ТСХ: Rf 0,31 (этилацетат:гексан=1:5).

30 ЯМР (CDCl₃): δ 11,55 (ш, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,41 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,13 (ддд, J=9,0, 8,0, 3,0 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 1,66 (с, 6H).

Пример 11(32)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

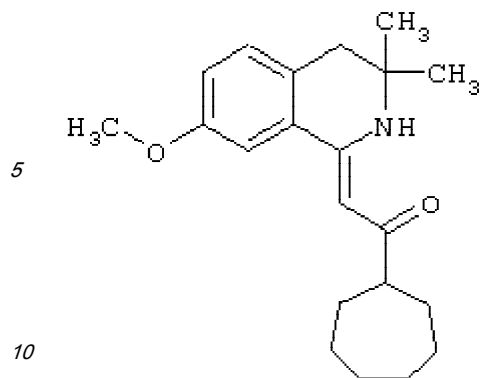


ТСХ: Rf 0,28 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,31 (ш, 1H), 7,22 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,77 (с, 2H), 2,30 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

50 Пример 11(33)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

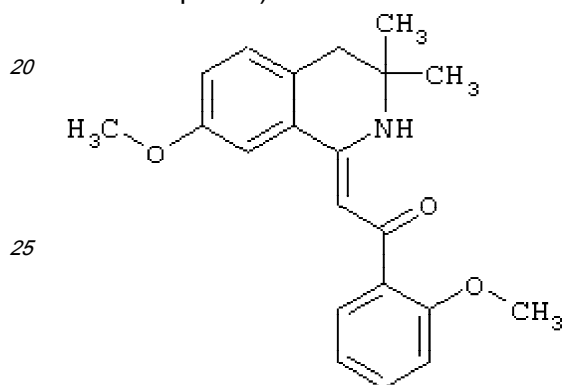


ТСХ: Rf 0,29 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,23 (ш, 1H), 7,21 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,77 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(34)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изоинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он

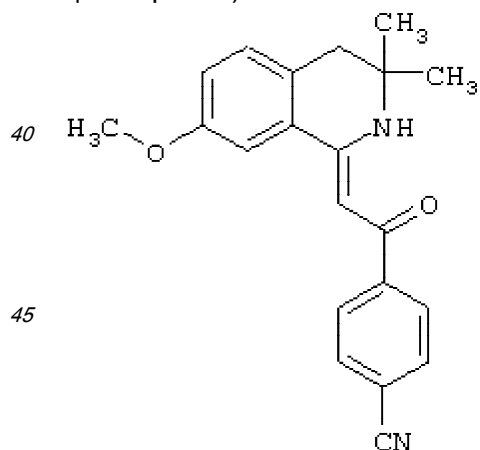


ТСХ: Rf 0,23 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,67 (ш, 1H), 7,67 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,36 (ддд, J=8,0, 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05-6,90 (м, 3H), 6,22 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,82 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 11(35)

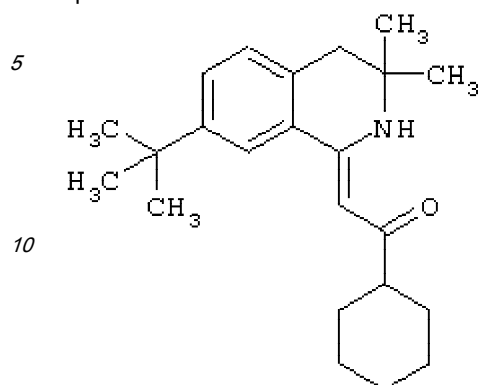
(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианопенил)этан-1-он



ТСХ: Rf 0,29 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,95 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,31 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,02 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,85 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 11(36)
(Z)-2-(7-трет-Бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

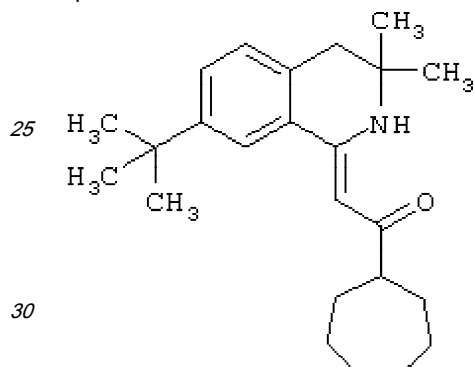


15 TСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,41 (ш, 1H), 7,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,33 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 10H), 1,36 (с, 9H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(37)

20 (Z)-2-(7-трет-Бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

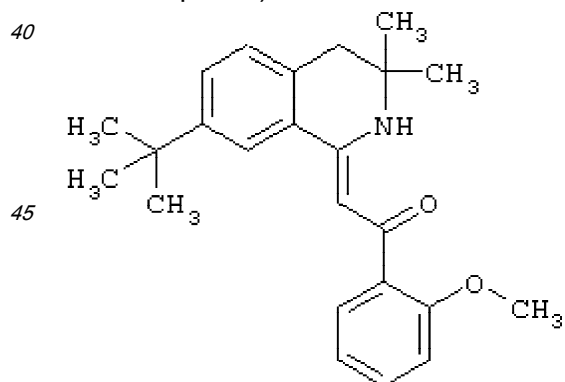


TСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,33 (ш, 1H), 7,69 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,49 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,36 (с, 9H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(38)

40 (Z)-2-(7-трет-Бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он



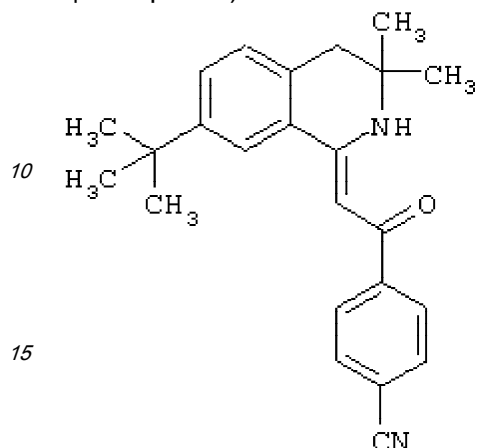
TСХ: Rf 0,33 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,71 (ш, 1H), 7,77 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=8,0, 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц,

1H), 7,02 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,85 (с, 2H), 1,35 (с, 6H), 1,34 (с, 9H).

Пример 11(39)

(Z)-2-(7-трет-Бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

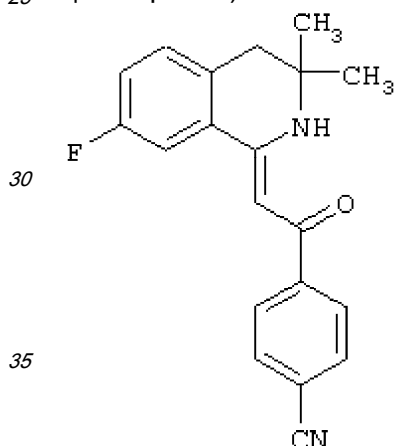


ТСХ: Rf 0,40 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,03 (ш, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,50 (д, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 2,88 (с, 2H), 1,38, (с, 9H), 1,38 (с, 6H).

Пример 11(40)

(Z)-2-(7-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

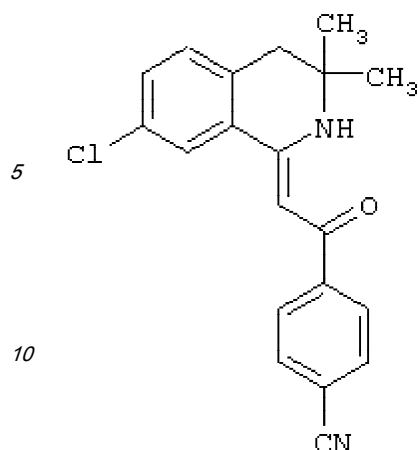


ТСХ: Rf 0,33 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,89 (ш, 1H), 8,03-7,99 (м, 2H), 7,76-7,72 (м, 2H), 7,50 (дд, J=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 11(41)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

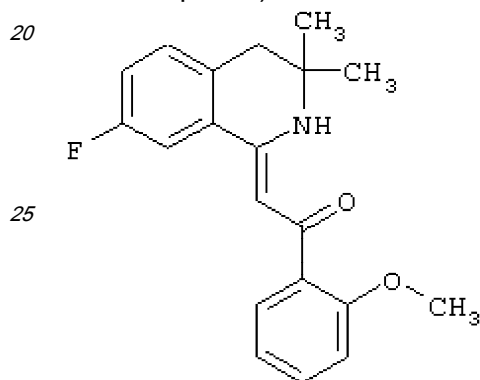


ТСХ: Rf 0,33 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,89 (ш, 1H), 8,04-8,01 (м, 2H), 7,77-7,73 (м, 3H), 7,43 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 11(42)

(Z)-2-(7-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он

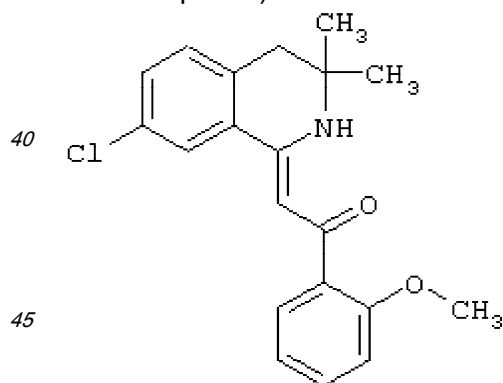


ТСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,61 (ш, 1H), 7,68 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 2H), 7,19-7,07 (м, 2H), 7,04-6,96 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,85 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 11(43)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он



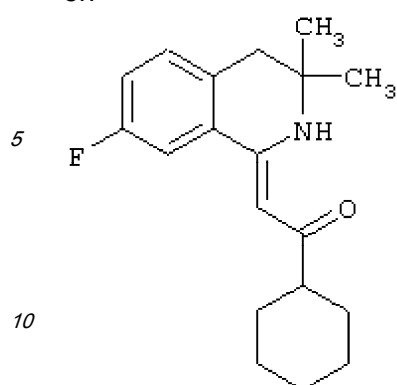
ТСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,59 (ш, 1H), 7,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,04-6,96 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,85 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 11(44)

(Z)-2-(7-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-

ОН



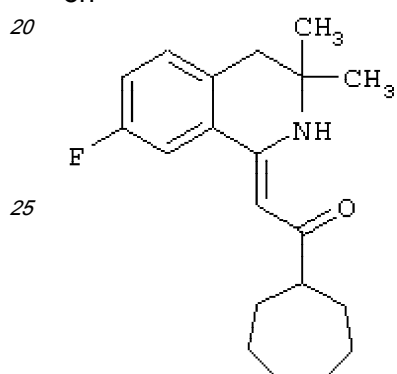
ТСХ: Rf 0,52 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,24 (ш, 1H), 7,39 (дд, J=10,0, 2,5 Гц, 1H), 7,16-7,05 (м, 2H),
 15 5,56 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,36-2,25 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 4H), 1,71-1,68 (м, 1H),
 1,50-1,20 (м, 11H).

Пример 11(45)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-

ОН



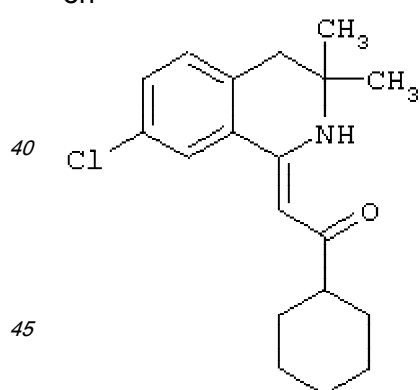
30 ТСХ: Rf 0,55 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,16 (ш, 1H), 7,39 (дд, J=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,16-7,05 (м, 2H), 5,52
 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,50-2,42 (м, 1H), 1,95-1,88 (м, 2H), 1,82-1,45 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(46)

35 (Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-

ОН



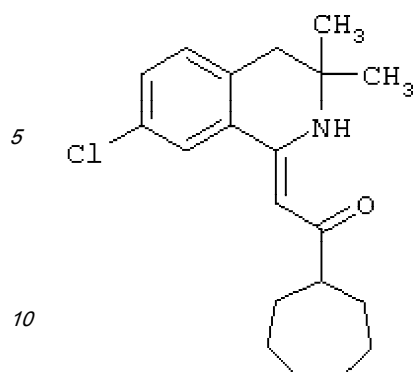
ТСХ: Rf 0,52 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,23 (ш, 1H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H),
 50 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,31 (тт, J=11,5, 3,0 Гц, 1H),
 1,90-1,80 (м, 4H), 1,71-1,68 (м, 1H), 1,51-1,20 (м, 11H).

Пример 11(47)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-

ОН

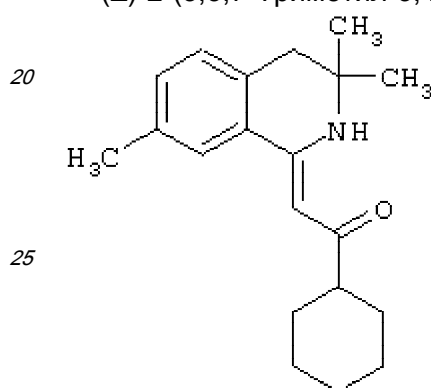


ТСХ: Rf 0,55 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,15 (ш, 1H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H),
 15 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,48 (тт, J=9,5, 4,0 Гц, 1H),
 1,95-1,88 (м, 2H), 1,82-1,47 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(48)

(Z)-2-(3,3,7-Триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

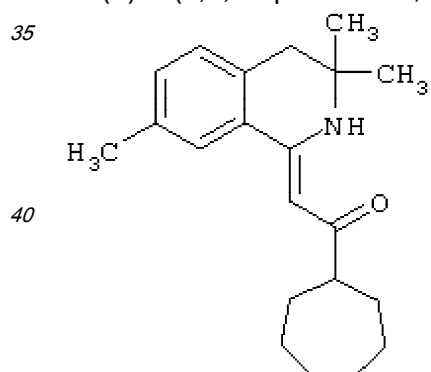


30 ТСХ: Rf 0,30 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,32 (ш, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 1H),
 5,62 (с, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(49)

(Z)-2-(3,3,7-Триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

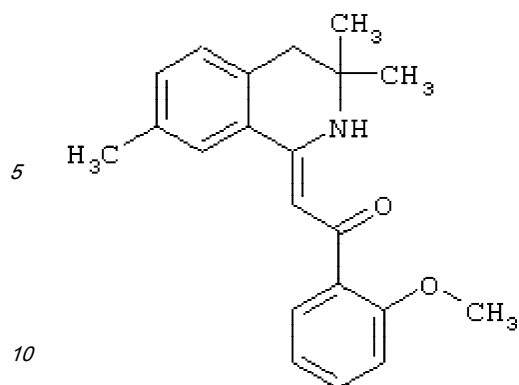


45 ТСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,23 (ш, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,05 (д, J=7,5 Гц, 1H),
 5,59 (с, 1H), 2,78 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(50)

50 (Z)-2-(3,3,7-Триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-
 1-он



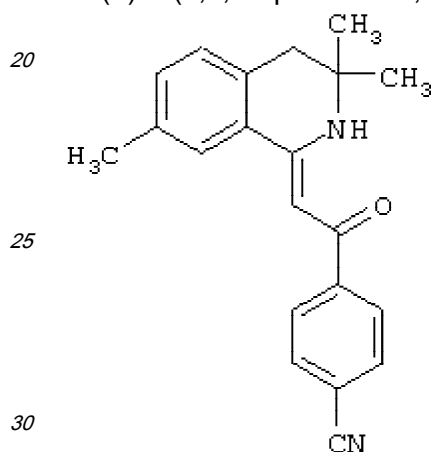
ТСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,67 (ш, 1H), 7,65 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,35 (ддд, J=8,0, 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,07 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,00 (ддд, J=8,0, 8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,84 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,34 (с, 6H).

15

Пример 11(51)

(Z)-2-(3,3,7-Триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он



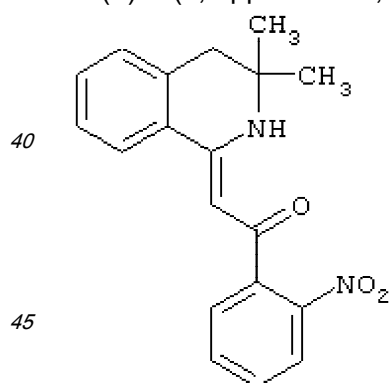
ТСХ: Rf 0,40 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,96 (ш, 1H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,60 (с, 1H), 7,27 (м, 1H), 7,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,37 (с, 6H).

35

Пример 11(52)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-нитрофенил)этан-1-он



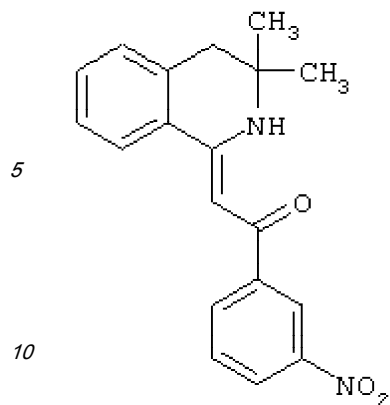
ТСХ: Rf 0,41 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,40 (ш, 1H), 7,85 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,86 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

50

Пример 11(53)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-нитрофенил)этан-1-он

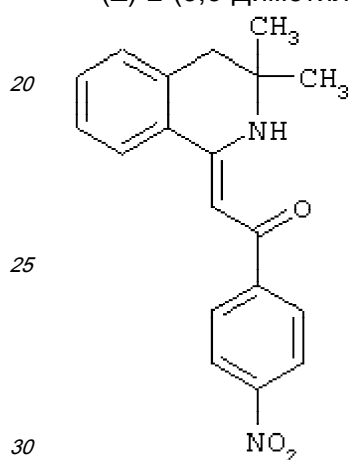


ТСХ: Rf 0,53 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,94 (ш, 1H), 8,77 (дд, J=2,0, 2,0 Гц, 1H), 8,32-8,27 (м, 2H), 7,86 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,0, 8,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,39 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 6,32 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 11(54)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-нитрофенил)этан-1-он

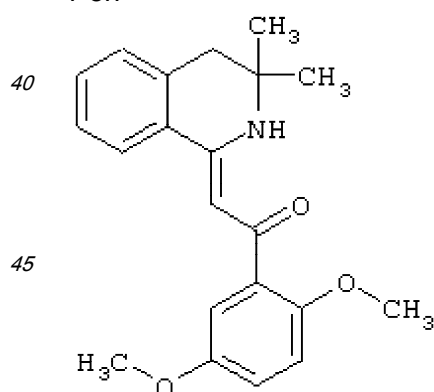


ТСХ: Rf 0,56 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,00 (ш, 1H), 8,30-8,26 (м, 2H), 8,09-8,05 (м, 2H), 7,83 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,48 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 6,30 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 11(55)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,5-диметоксифенил)этан-1-он

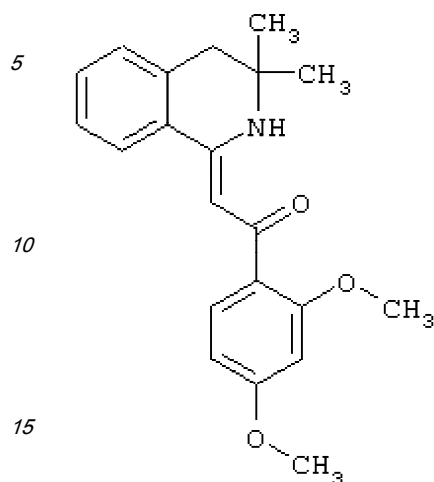


ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,69 (ш, 1H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,92-6,91 (м, 2H), 6,37 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,90 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 11(56)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,4-диметоксифенил)этан-1-он

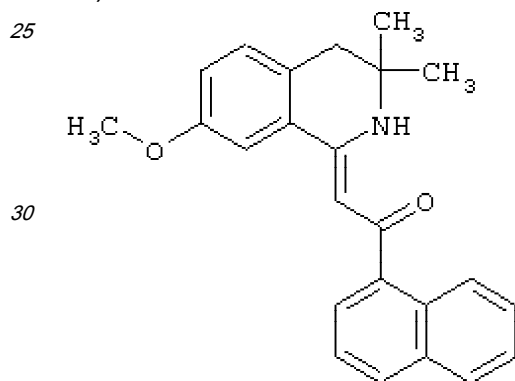


ТСХ: Rf 0,31 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,67 (ш, 1H), 7,78-7,75 (м, 2H), 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 7,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,50 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,88 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Пример 11(57)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-1-ил)этан-1-он

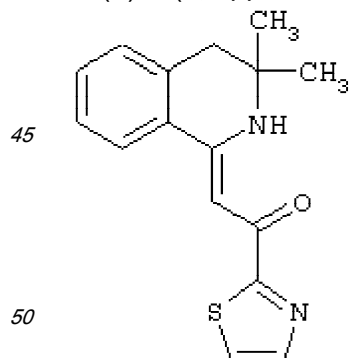


ТСХ: Rf 0,22 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,78 (ш, 1H), 8,48 (м, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,69 (дд, J=7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 3H), 7,22 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,0, 2,5 Гц, 1H), 6,04 (с, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,88 (с, 2H), 1,40 (с, 6H).

Пример 11(58)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тиазол-2-ил)этан-1-он



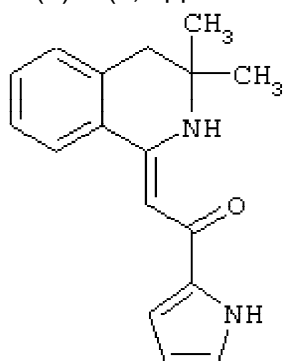
ТСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,63 (ш, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,52 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,45 (дт,

J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 11(59)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиррол-2-ил)этан-1-он

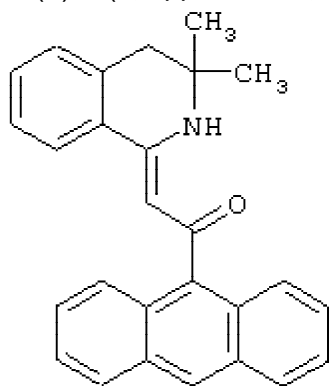


ТСХ: Rf 0,19 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,14 (ш, 1H), 9,42 (ш, 1H), 7,80 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,41 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,33 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,94 (м, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,27 (м, 1H), 6,14 (с, 1H), 2,88 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Пример 11(60)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(антрацен-9-ил)этан-1-он

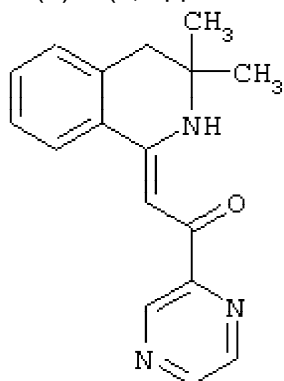


ТСХ: Rf 0,28 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,93 (ш, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,26-8,22 (м, 2H), 8,03-7,98 (м, 2H), 7,59 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,48-7,37 (м, 5H), 7,26-7,17 (м, 2H), 6,03 (с, 1H), 3,01 (с, 2H), 1,49 (с, 6H).

Пример 11(61)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пирозин-2-ил)этан-1-он

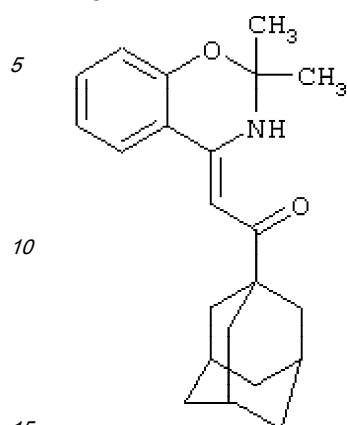


ТСХ: Rf 0,13 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,96 (ш, 1H), 9,35 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,63 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,59 (дд, J=2,5, 1,5 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 1,40 (с, 6H).

Пример 11(62)

(Z)-2-(3,3-Диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантил-1)этан-1-он

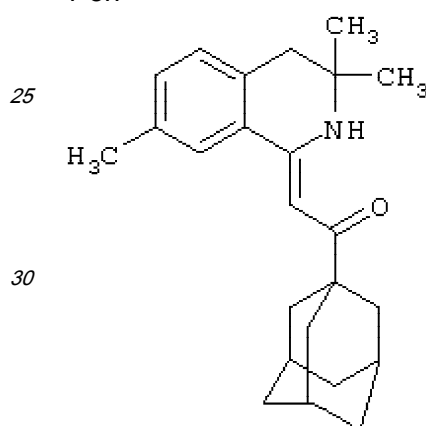


ТСХ: Rf 0,60 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,34 (ш, 1H), 7,64 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=8,0, 7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,91 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 2,06 (ш, 3H), 1,90-1,89 (м, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,60 (с, 6H).

Пример 11(63)

(Z)-2-(3,3,7-Триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

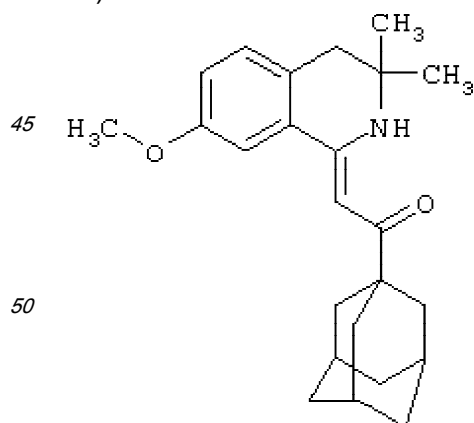


ТСХ: Rf 0,61 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,51 (ш, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,06 (ш, 3H), 1,93 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(64)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

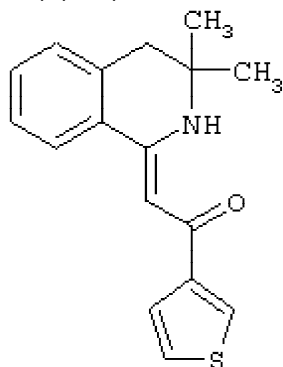


ТСХ: Rf 0,50 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,47 (ш, 1H), 7,25 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=8,0, 2,5 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,77 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(65)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тиофен-3-ил)этан-1-он

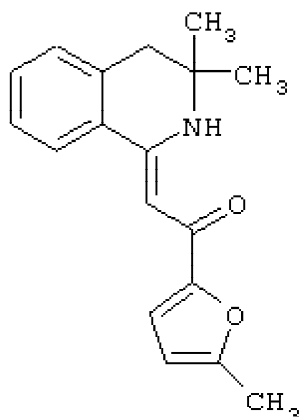


ТСХ: Rf 0,47 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,67 (ш, 1H), 7,93 (дд, J=3,0, 1,0 Гц, 1H), 7,80 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,56 (дд, J=5,0, 1,0 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 11(66)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(5-метилфуран-2-ил)этан-1-он

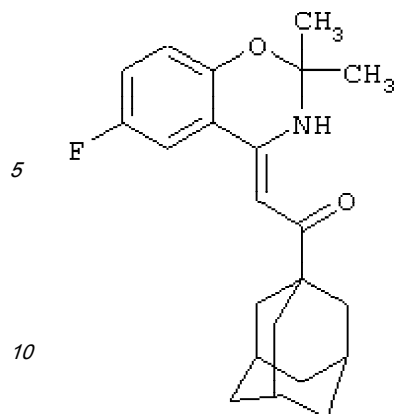


ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,54 (ш, 1H), 7,84 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,42 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,95 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 6,10 (д, J=3,5 Гц, 1H), 2,88 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,34 (с, 6H).

Пример 11(67)

(Z)-2-(7-Фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

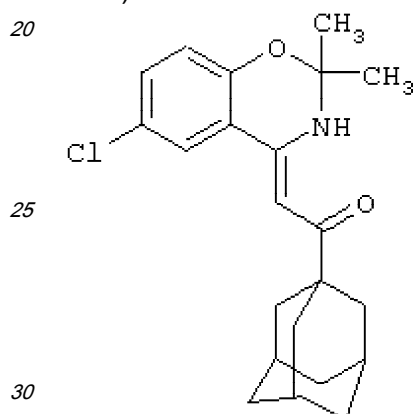


ТСХ: Rf 0,61 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,24 (ш, 1H), 7,32 (дд, J=9,5, 3,0 Гц, 1H), 7,09 (ддд, J=9,5, 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 2,07 (ш, 3H), 1,89 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,59 (с, 6H).

Пример 11(68)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

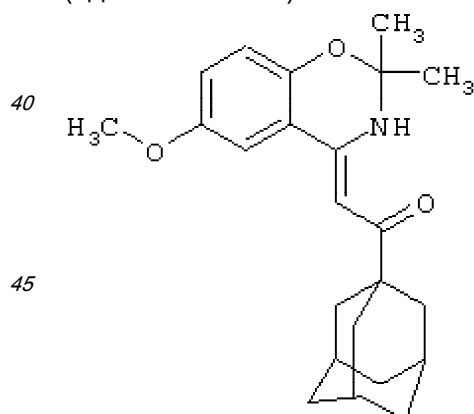


ТСХ: Rf 0,61 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 7,58 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 2,07 (ш, 3H), 1,89 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,59 (с, 6H).

35 Пример 11(69)

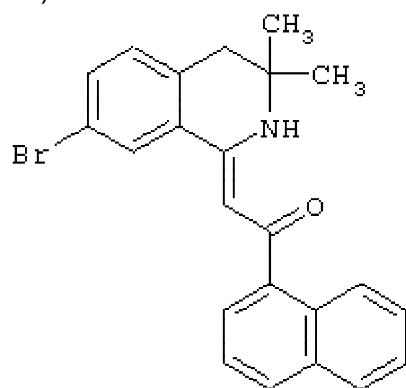
(Z)-2-(7-Метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



50 ТСХ: Rf 0,56 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,32 (ш, 1H), 7,11 (д, J=3,0 Гц, 1H), 6,97 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,85 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,06 (ш, 3H), 1,89 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,58 (с, 6H).

Пример 11(70)
(Z)-2-(7-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-1-ил)этан-1-он

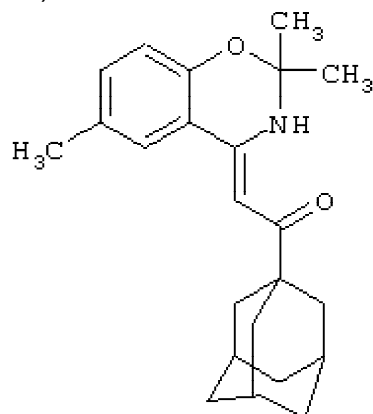


ТСХ: Rf 0,20 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,70 (ш, 1H), 8,46 (м, 1H), 7,90-7,85 (м, 2H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 4H), 7,11 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

Пример 11(71)

(Z)-2-(3,3,7-Триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

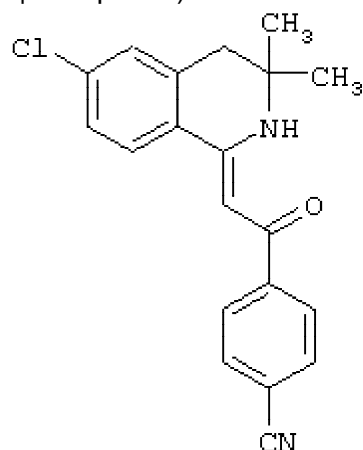


ТСХ: Rf 0,61 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,35 (ш, 1H), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,18 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,07 (ш, 3H), 1,90 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,58 (с, 6H).

Пример 11(72)

(Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

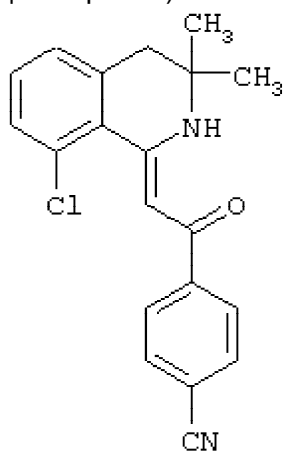


ТСХ: Rf 0,49 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,90 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,76-7,71 (м, 3H), 7,34 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 11(73)

(Z)-2-(8-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

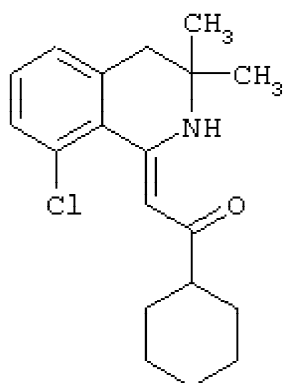


ТСХ: Rf 0,34 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,18 (ш, 1H), 7,99 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 2,87 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Пример 11(74)

(Z)-2-(8-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

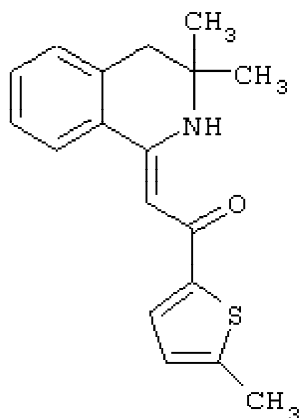


ТСХ: Rf 0,49 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,49 (ш, 1H), 7,37 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,24 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,11 (с, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,27 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,91-1,87 (м, 2H), 1,82-1,78 (м, 2H), 1,67 (м, 1H), 1,53-1,25 (м, 11H).

Пример 11(75)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(5-метилтиофен-2-ил)этан-1-он



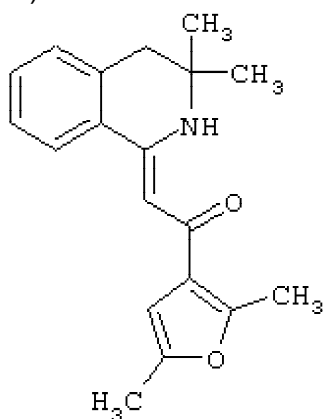
ТСХ: Rf 0,41 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,40 (ш, 1H), 7,79 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,33

(дт, J=1,5, 7,5 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,76 (дкв, J=4,0, 1,0 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 2,88 (с, 2H), 2,53 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,33 (с, 6H).

Пример 11(76)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,5-диметилфуран-3-ил)этан-1-он



ТСХ: Rf 0,45 (гексан:этилацетат=3:1).

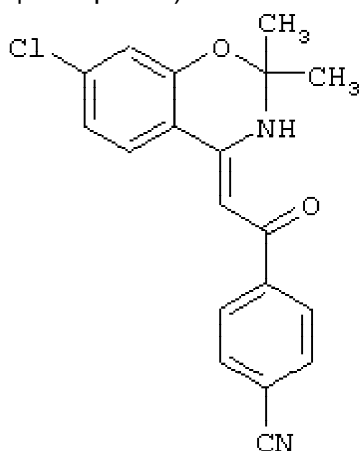
ЯМР (CDCl₃): δ 11,50 (ш, 1H), 7,74 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,40 (дт, J=1,5, 7,5

Гц, 1H), 7,31 (дт, J=1,5, 7,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,23 (д, J=1,0

Гц, 1H), 5,92 (с, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 2,26 (д, J=1,0 Гц, 3H), 1,33 (с, 6H).

Пример 11(77)

(Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианопенил)этан-1-он

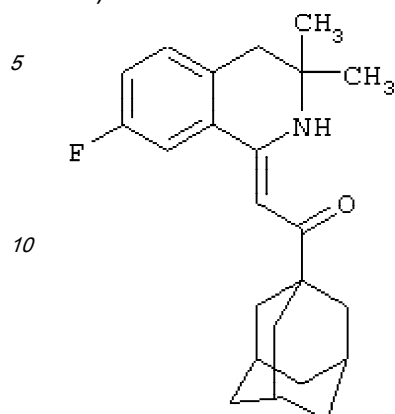


ТСХ: Rf 0,21 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,69 (ш, 1H), 7,99 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,74 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,65

(д, J=8,5 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,22 (с, 1H), 1,68 (с, 6H).

Пример 11(78)
 (Z)-2-(7-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

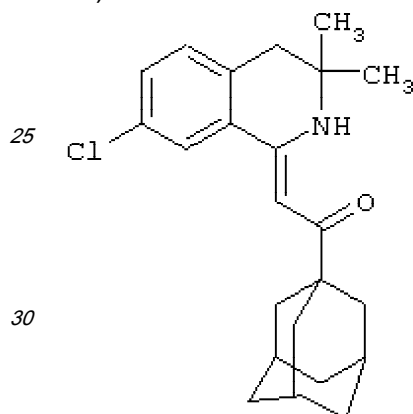


ТСХ: Rf 0,53 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,41 (ш, 1H), 7,41 (дд, J=10,0, 2,5 Гц, 1H), 7,17-7,05 (м, 2H), 5,71 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(79)

20 (Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

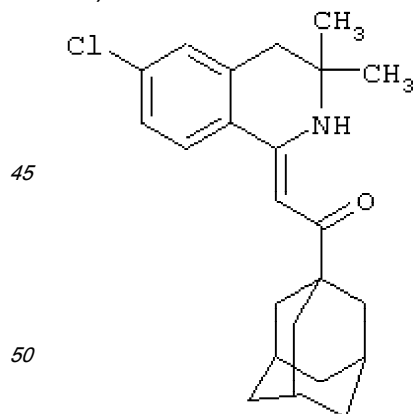


ТСХ: Rf 0,53 (гексан:этилацетат=3:1).

35 ЯМР (CDCl₃): δ 11,42 (ш, 1H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,07 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(80)

40 (Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

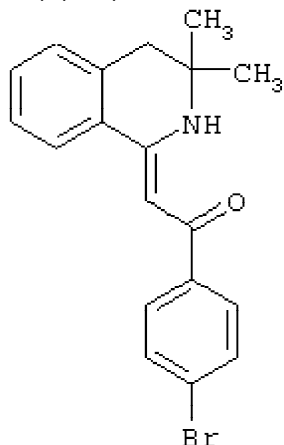


ТСХ: Rf 0,57 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,43 (ш, 1H), 7,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 2,81 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,90 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(81)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-бромфенил)этан-1-он

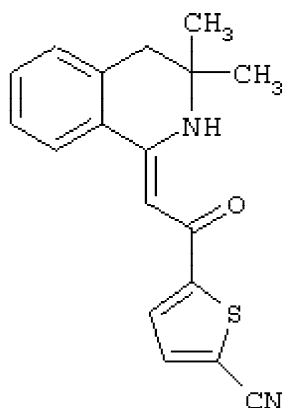


ТСХ: Rf 0,45 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (ш, 1H), 7,84-7,80 (м, 3H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 11(82)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(5-цианотиофен-2-ил)этан-1-он

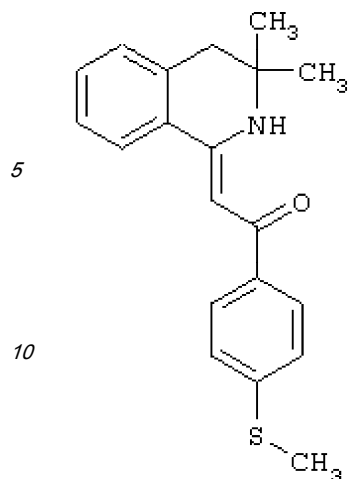


ТСХ: Rf 0,29 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,63 (ш, 1H), 7,78 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 11(83)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилтиофенил)этан-1-он

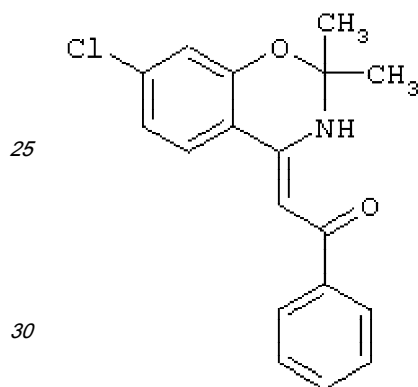


15 TCX: Rf 0,31 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,81 (ш, 1H), 7,89 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,83 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

Пример 11(84)

20 (Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

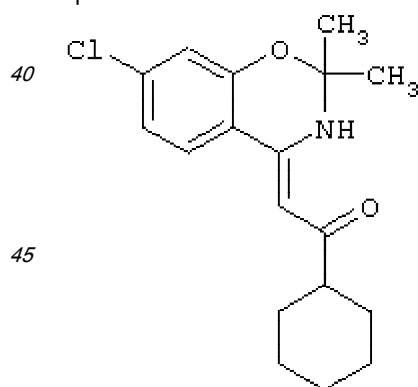


35 TCX: Rf 0,36 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,59 (ш, 1H), 7,93 (м, 2H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,04 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 1,66 (с, 6H).

Пример 11(85)

40 (Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

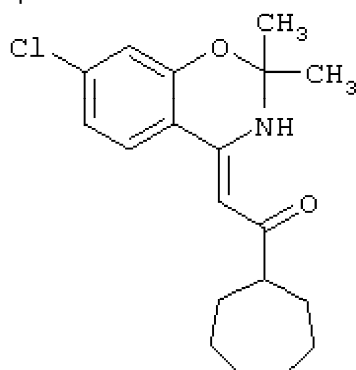


50 TCX: Rf 0,44 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,11 (ш, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 2,30 (м, 1H), 1,90-1,20 (м, 10H), 1,66 (с, 6H).

Пример 11(86)

(Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

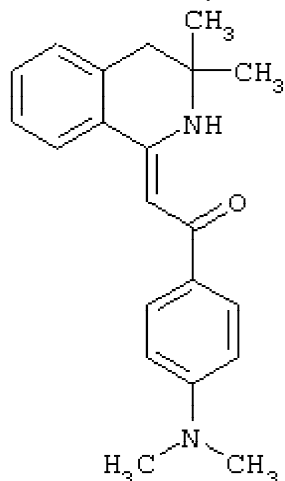


ТСХ: Rf 0,60 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,02 (ш, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,95-1,40 (м, 12H), 1,59 (с, 6H).

Пример 11(87)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-диметиламинофенил)этан-1-он

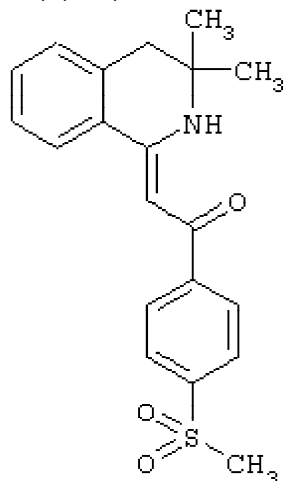


ТСХ: Rf 0,19 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,65 (ш, 1H), 7,91 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,71 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,32 (с, 1H), 3,04 (с, 6H), 2,88 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Пример 11(88)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилсульфонфенил)этан-1-он

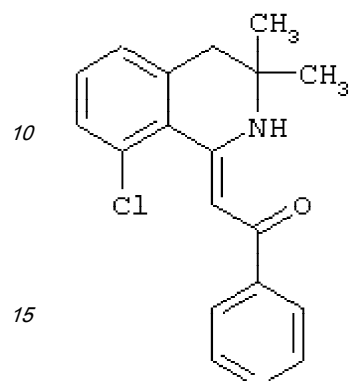


ТСХ: Rf 0,32 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,97 (ш, 1H), 8,10 (д, J=9,0 Гц, 2H), 8,00 (д, J=9,0 Гц, 2H), 7,83 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,47 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,93 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 11(89)

5 (Z)-2-(8-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

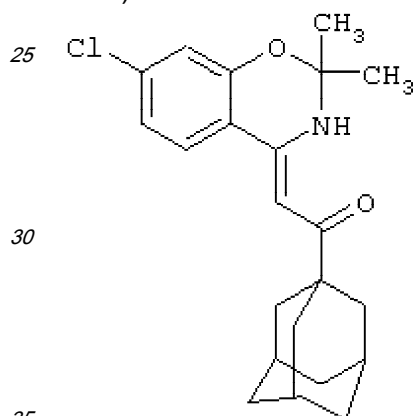


ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,03 (ш, 1H), 7,95-7,91 (м, 2H), 7,44-7,41 (м, 4H), 7,29 (м, 1H), 7,13 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 6,85 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 1,33 (с, 6H).

Пример 11(90)

20 (Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

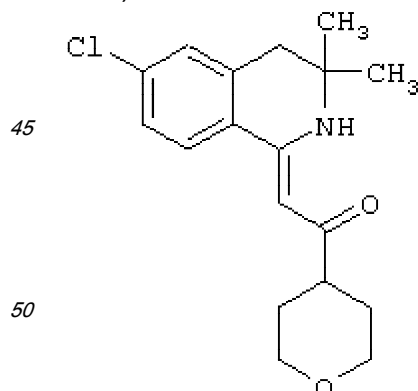


ТСХ: Rf 0,28 (этилацетат:гексан=1:10).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,28 (ш, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 2,06 (м, 3H), 1,88 (м, 6H), 1,74 (м, 6H), 1,59 (с, 6H).

Пример 11(91)

40 (Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тетрагидропиран-4-ил)этан-1-он

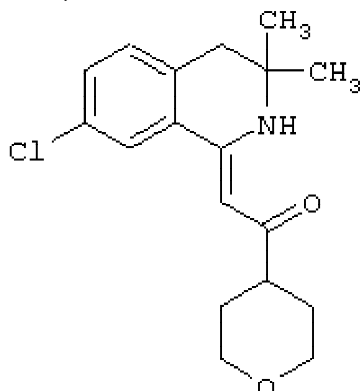


ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (ш, 1H), 7,63 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,45 (дт, J=3,0, 11,5 Гц, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,51 (м, 1H), 1,90-1,70 (м, 4H), 1,30 (с, 6H).

Пример 11(92)

(Z)-2-(7-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тетрагидропиран-4-ил)этан-1-он

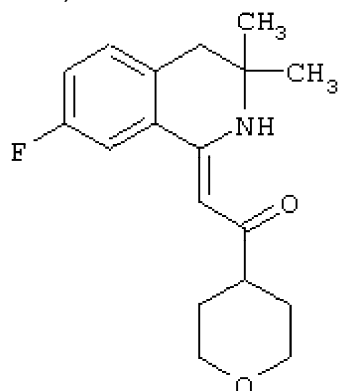


ТСХ: Rf 0,39 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,24 (ш, 1H), 7,66 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,46 (дт, J=3,0, 11,5 Гц, 2H), 2,81 (с, 2H), 2,54 (м, 1H), 1,90-1,70 (м, 4H), 1,30 (с, 6H).

Пример 11(93)

(Z)-2-(7-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тетрагидропиран-4-ил)этан-1-он

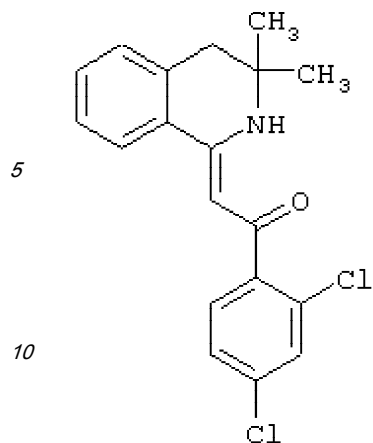


ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 7,38 (дд, J=9,5, 2,5 Гц, 1H), 7,20-7,05 (м, 2H), 5,56 (с, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,46 (дт, J=3,0, 11,5 Гц, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,53 (м, 1H), 1,90-1,70 (м, 4H), 1,30 (с, 6H).

Пример 11(94)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,4-дихлорфенил)этан-1-он

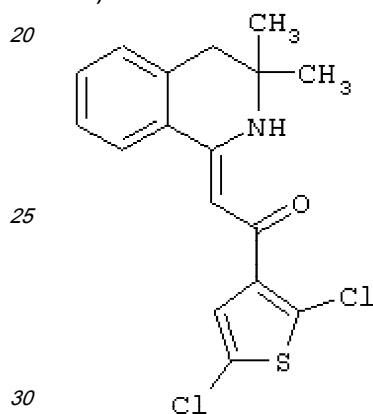


ТСХ: Rf 0,29 (гексан:этилацетат=5:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,56 (ш, 1H), 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 11(95)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,5-дихлортиофен-3-ил)этан-1-он

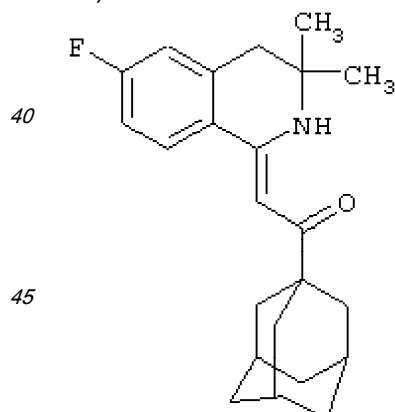


ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=5:1).

35 ЯМР (CDCl₃): δ 11,61 (ш, 1H), 7,76 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 11(96)

(Z)-2-(6-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

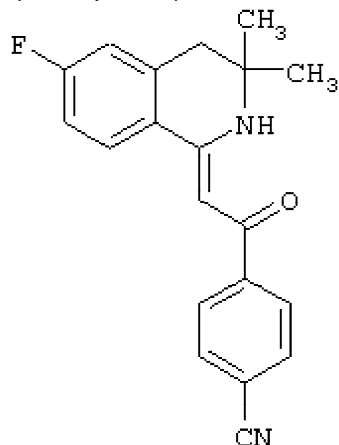


ТСХ: Rf 0,35 (этилацетат:гексан=1:5).

50 ЯМР (CDCl₃): δ 11,48 (ш, 1H), 7,72 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 6,99 (ддд, J=8,5, 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,05 (м, 3H), 1,91 (м, 6H), 1,74 (м, 6H), 1,30 (с, 6H).

Пример 11(97)

(Z)-2-(6-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

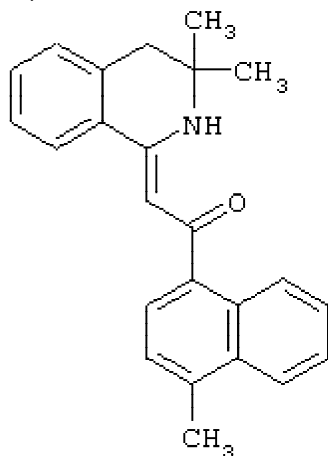


ТСХ: Rf 0,13 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,94 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,82 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,05 (ддд, J=8,5, 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 11(98)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилнафталин-1-ил)этан-1-он

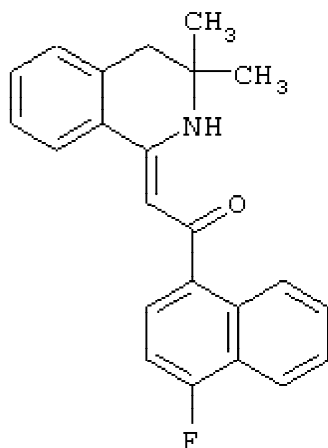


ТСХ: Rf 0,45 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (ш, 1H), 8,54 (м, 1H), 8,03 (м, 1H), 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 2H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 1,41 (с, 6H).

Пример 11(99)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-фторнафталин-1-ил)этан-1-он

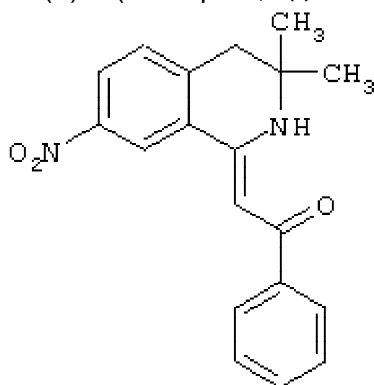


ТСХ: Rf 0,46 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (ш, 1H), 8,55 (м, 1H), 8,14 (м, 1H), 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,0, 5,5 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=10,5, 8,0 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 2,95 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

Пример 11(100)

(Z)-2-(7-Нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

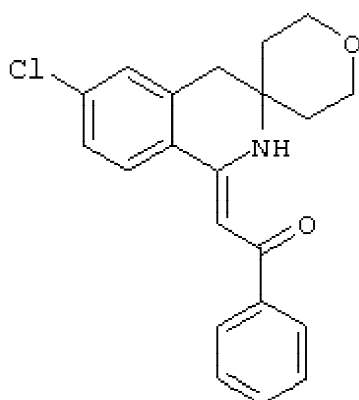


ТСХ: Rf 0,53 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,78 (шс, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,52-7,44 (м, 3H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,01 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 11(101)

(Z)-2-(Спиро[6-хлор-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-3,4,5,6-тетрагидропиран]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

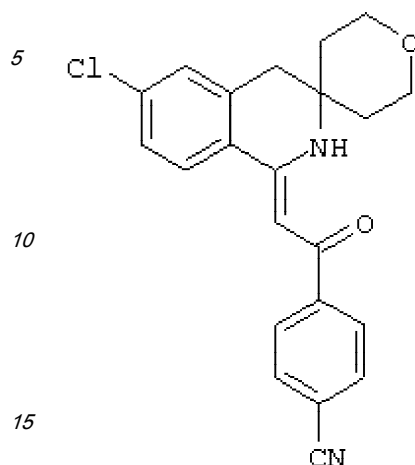


ТСХ: Rf 0,43 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,35 (ш, 1H), 7,94 (м, 2H), 8,76 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,32 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,86 (м, 4H), 2,93 (с, 2H), 1,74 (м, 4H).

Пример 11(102)

(Z)-2-(Спиро[6-хлор-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-3,4,5,6-тетрагидропиран]-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

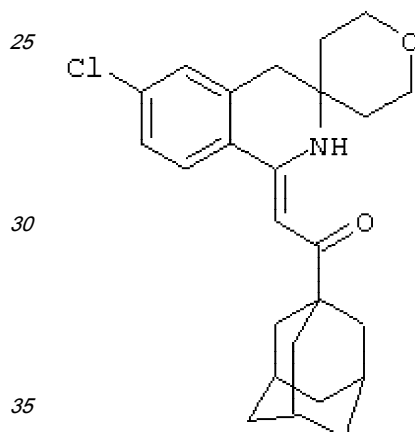


ТСХ: Rf 0,35 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,48 (ш, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 3,86 (м, 4H), 2,95 (с, 2H), 1,76 (м, 4H).

Пример 11(103)

(Z)-2-(Спиро[6-хлор-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-3,4,5,6-тетрагидропиран]-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



ТСХ: Rf 0,56 (этилацетат:гексан=1:1).

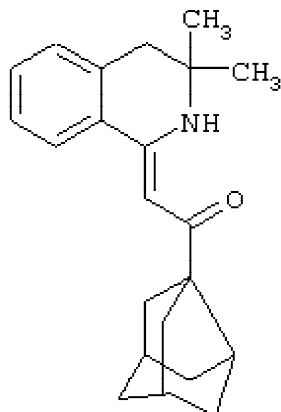
ЯМР (CDCl₃): δ 11,92 (ш, 1H), 7,64 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,80 (м, 4H), 2,86 (с, 2H), 2,06 (м, 3H), 1,91 (м, 6H), 1,80-1,60 (м, 10H).

Пример 11(104)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(норадамантан-1-ил)этан-1-он

45

50

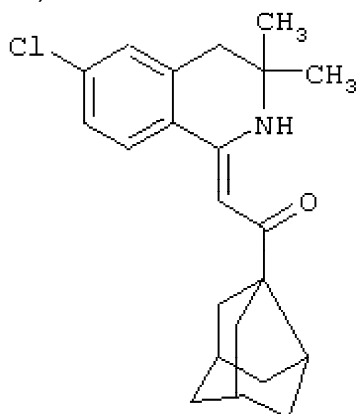


ТСХ: Rf 0,47 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,35 (ш, 1H), 7,70 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,38 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,29 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,72 (т, J=6,5 Гц, 1H), 2,32 (ш, 2H), 2,12-2,07 (м, 2H), 1,89-1,81 (м, 4H), 1,67-1,63 (м, 4H), 1,30 (с, 6H).

Пример 11(105)

(Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(норадамантан-1-ил)этан-1-он

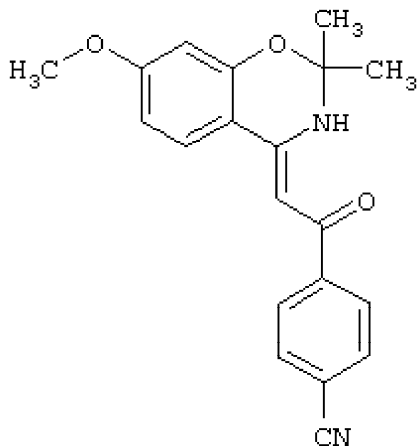


ТСХ: Rf 0,50 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,30 (ш, 1H), 7,63 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,71 (т, J=6,5 Гц, 1H), 2,32 (ш, 2H), 2,10-2,05 (м, 2H), 1,88-1,80 (м, 4H), 1,69-1,63 (м, 4H), 1,30 (с, 6H).

Пример 11(106)

(Z)-2-(6-Метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он



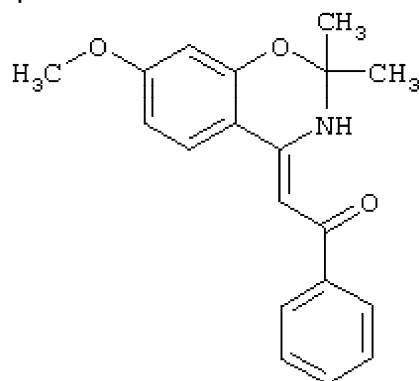
ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,75 (ш, 1H), 7,99 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,63

(д, J=9,0 Гц, 1H), 6,64 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,48 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 1,69 (с, 6H).

Пример 11(107)

(Z)-2-(6-Метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

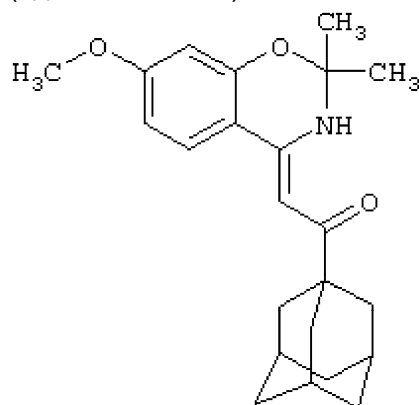


ТСХ: Rf 0,34 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,66 (ш, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49-7,40 (м, 3H), 6,63 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,46 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 1,67 (с, 6H).

Пример 11(108)

(Z)-2-(6-Метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

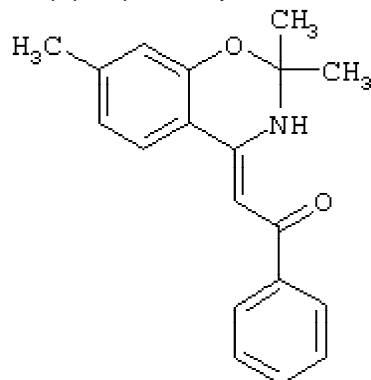


ТСХ: Rf 0,49 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,37 (ш, 1H), 7,55 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,58 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 2,05 (ш, 3H), 1,89 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,60 (с, 6H).

Пример 11(109)

(Z)-2-(3,3,6-Триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

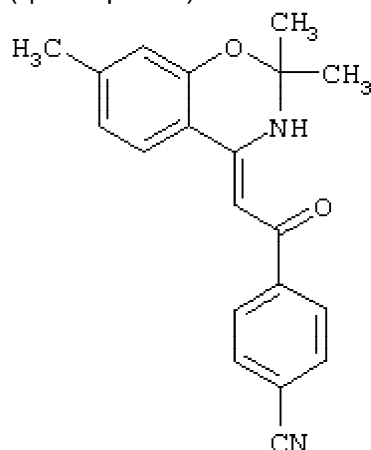


ТСХ: Rf 0,51 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,63 (ш, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 6,87 (м, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,66 (с, 6H).

Пример 11(110)

(Z)-2-(3,3,6-Триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(цианофенил)этан-1-он

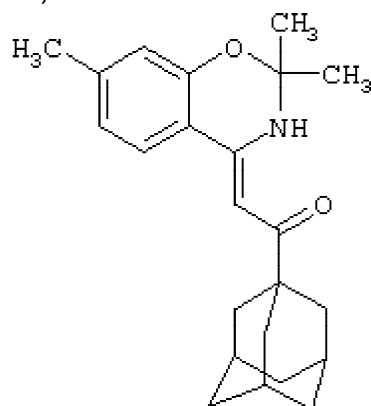


ТСХ: Rf 0,39 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,73 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,89 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,23 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,67 (с, 6H).

Пример 11(111)

(Z)-2-(3,3,6-Триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

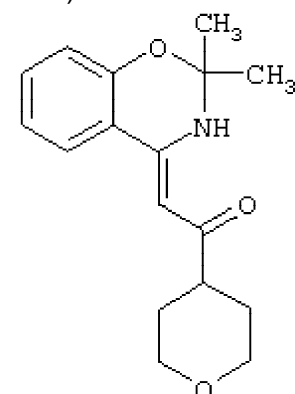


ТСХ: Rf 0,70 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,34 (ш, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,82 (м, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,05 (м, 3H), 1,90 (м, 6H), 1,74 (м, 6H), 1,59 (с, 6H).

Пример 11(112)

(Z)-2-(3,3-Диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тетрагидропиран-4-ил)этан-1-он

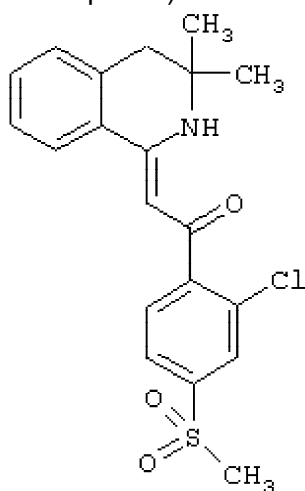


ТСХ: Rf 0,17 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,17 (ш, 1H), 7,60 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,39 (ддд, J=8,0, 8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=8,0, 8,0, 1,0 Гц, 1H), 6,92 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 2,54 (м, 1H), 1,90-1,70 (м, 4H), 1,61 (с, 6H).

Пример 11(113)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-хлор-4-метилсульфенил)этан-1-он

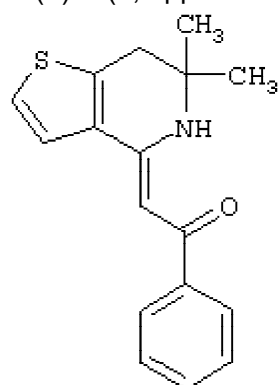


ТСХ: Rf 0,09 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,58 (ш, 1H), 8,00 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,89 (с, 1H), 3,09 (с, 3H), 2,94 (с, 2H), 1,40 (с, 6H).

Пример 11(114)

(Z)-2-(6,6-Диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-фенилэтан-1-он

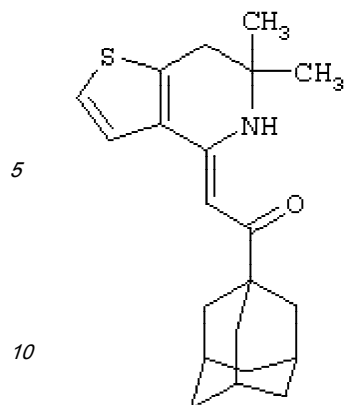


ТСХ: Rf 0,44 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,08 (ш, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 3H), 7,32 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,00 (с, 2H), 1,43 (с, 6H).

Пример 11(115)

(Z)-2-(6,6-Диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

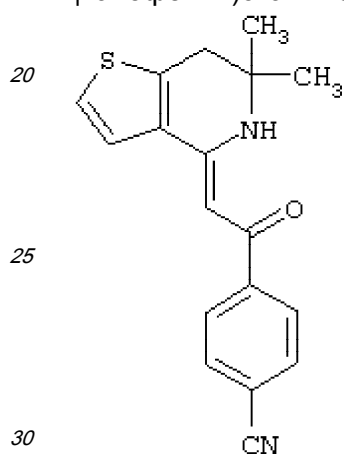


ТСХ: Rf 0,58 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 10,74 (ш, 1H), 7,23 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,89 (ш, 6H), 1,73 (ш, 6H), 1,36 (с, 6H).

Пример 11(116)

(Z)-2-(6,6-Диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

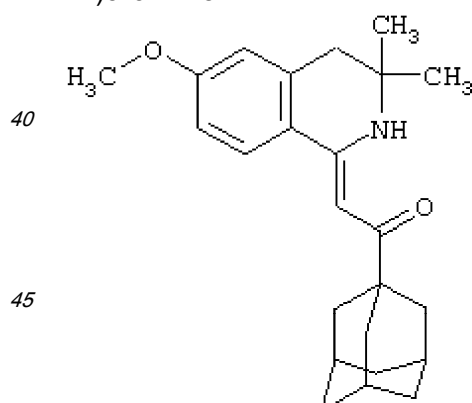


ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,21 (ш, 1H), 7,99 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,31 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,20 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 3,02 (с, 2H), 1,45 (с, 6H).

Пример 11(117)

(Z)-2-(6-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

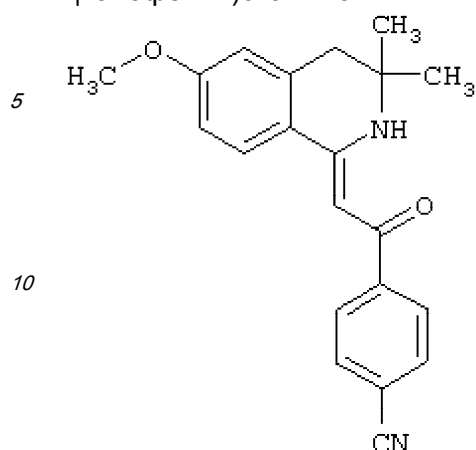


ТСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,51 (ш, 1H), 7,67 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,81 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,80 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(118)

(Z)-2-(6-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

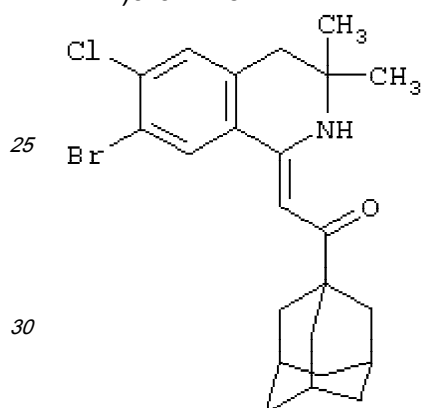


ТСХ: Rf 0,18 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,96 (ш, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,77-7,70 (м, 3H), 6,87 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,88 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 11(119)

20 (Z)-2-(7-Бром-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

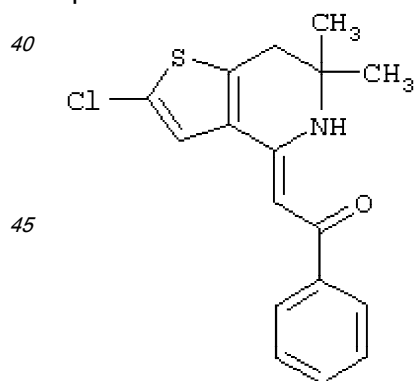


ТСХ: Rf 0,36 (этилацетат:гексан=1:5).

35 ЯМР (CDCl₃): δ 11,39 (ш, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,07 (м, 3H), 1,91 (м, 6H), 1,75 (м, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(120)

40 (Z)-2-(2-Хлор-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-фенилэтан-1-он

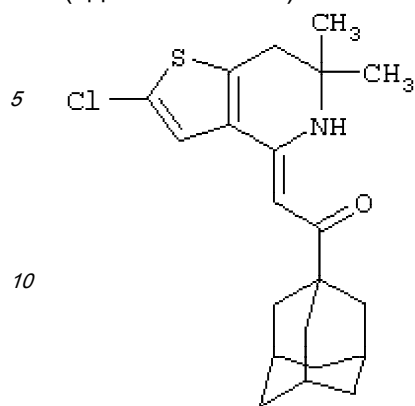


ТСХ: Rf 0,44 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 10,96 (ш, 1H), 7,92-7,89 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 3H), 7,14 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 1,43 (с, 6H).

Пример 11(121)

(Z)-2-(2-Хлор-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

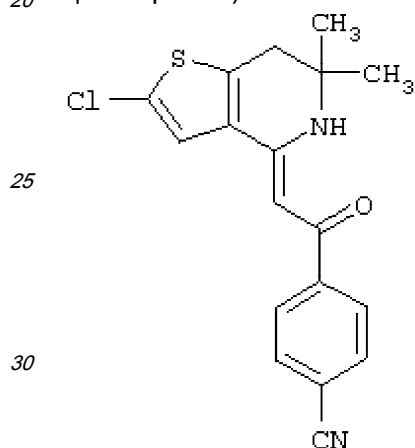


15 TCX: Rf 0,56 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 10,62 (ш, 1H), 7,05 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,87 (ш, 6H), 1,73 (ш, 6H), 1,36 (с, 6H).

Пример 11(122)

20 (Z)-2-(2-Хлор-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

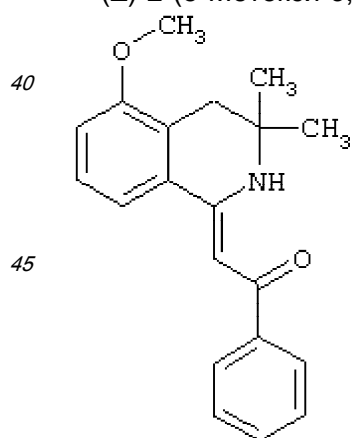


35 TCX: Rf 0,29 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,09 (ш, 1H), 7,97 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,45 (с, 6H).

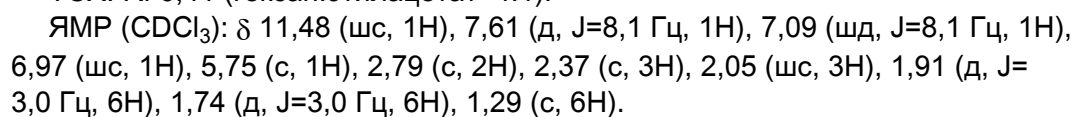
Пример 11(123)

40 (Z)-2-(5-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

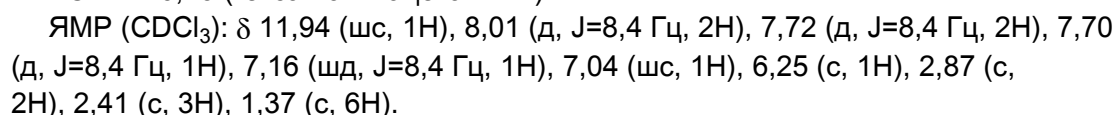


TCX: Rf 0,49 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (шс, 1H), 7,97-7,91 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 4H), 7,30 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,90 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).



(Z)-2-(3,3,6-Триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианопенил)этан-1-он



(Z)-2-(7-Нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианопенил)этан-1-он

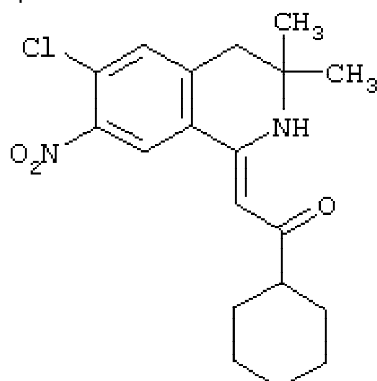


ТСХ: Rf 0,14 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,91 (ш, 1H), 8,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,05 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,77 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 6,04 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

Пример 11(127)

(Z)-2-(6-Хлор-7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

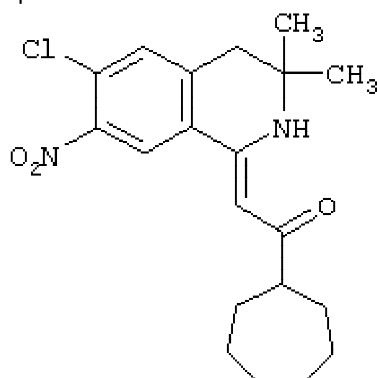


ТСХ: Rf 0,29 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,15 (ш, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,38 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 2,88 (с, 2H), 2,33 (м, 1H), 1,90-1,65 (м, 5H), 1,55-1,20 (м, 5H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11(128)

(Z)-2-(6-Хлор-7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

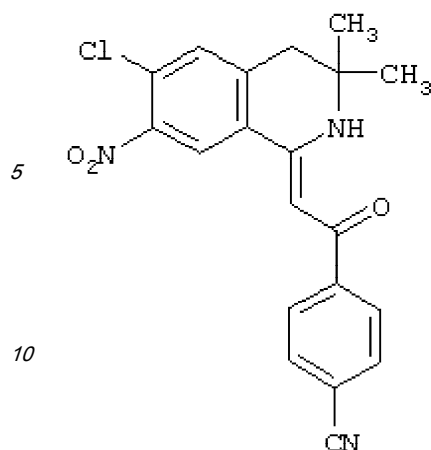


ТСХ: Rf 0,30 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,08 (ш, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 2,88 (с, 2H), 2,51 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 12H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11(129)

(Z)-2-(6-Хлор-7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

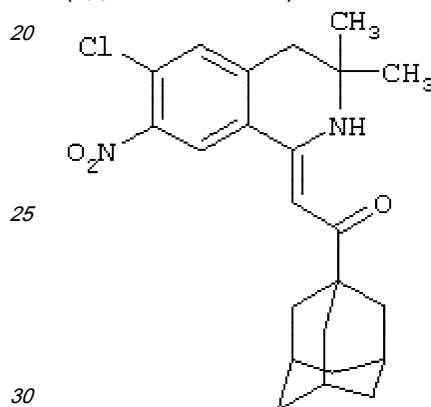


ТСХ: Rf 0,13 (этилацетат:гексан=1:3).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,83 (ш, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,76 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,46 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 2,97 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

Пример 11(130)

(Z)-2-(6-Хлор-7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

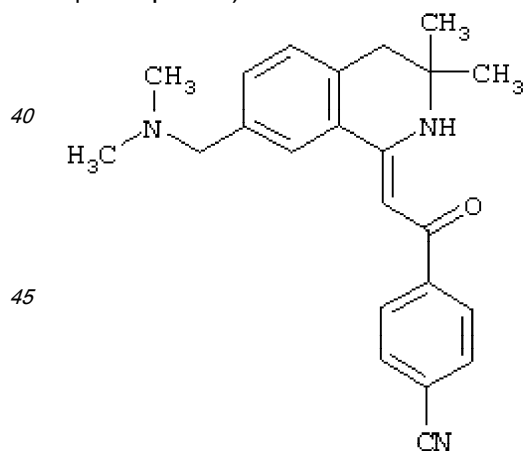


ТСХ: Rf 0,35 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,36 (ш, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 2,88 (с, 2H), 2,07 (м, 3H), 1,90 (м, 6H), 1,75 (м, 6H), 1,32 (с, 6H).

Пример 11(131)

35 (Z)-2-(7-Диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

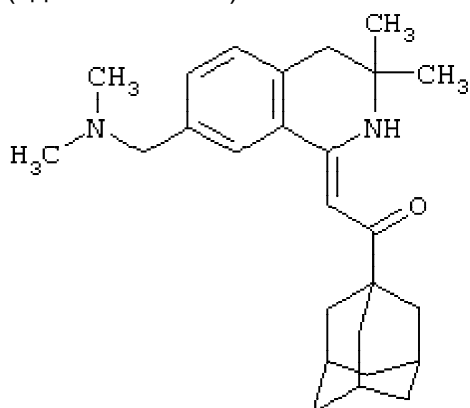


50 ТСХ: Rf 0,41 (вода:метанол:хлороформ=1:10:100).

ЯМР (CDCl₃): δ 12,01 (ш, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,74 (с, 1H), 7,73 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,41 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,28 (с, 6H), 1,37 (с, 6H).

Пример 11(132)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

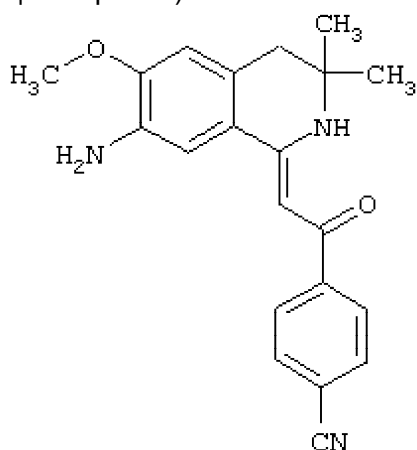


ТСХ: Rf 0,39 (вода:метанол:хлороформ=1:10:100).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,55 (ш, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,40 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 3,55 (ш, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,33 (с, 6H), 2,06 (м, 3H), 1,92 (м, 6H), 1,75 (м, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(133)

(Z)-2-(7-Амино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

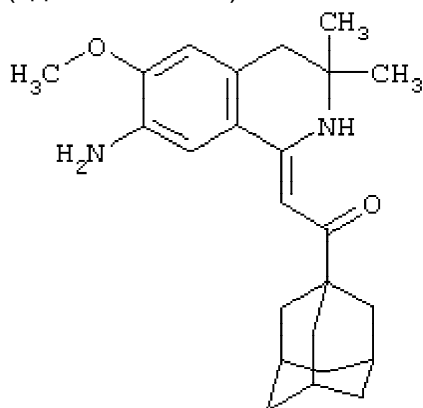


ТСХ: Rf 0,35 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,91 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,13 (с, 1H), 6,59 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,88 (ш, 2H), 2,80 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 11(134)

(Z)-2-(7-Амино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

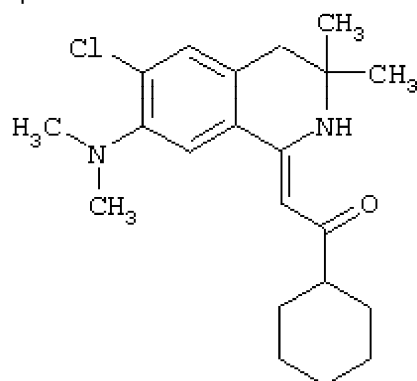


ТСХ: Rf 0,56 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,46 (ш, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,82 (ш, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(135)

(Z)-2-(6-Хлор-7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

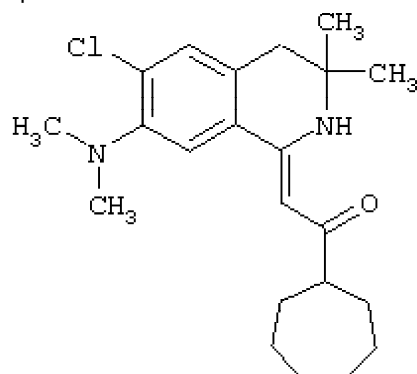


ТСХ: Rf 0,32 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,33 (ш, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,86 (с, 6H), 2,74 (с, 2H), 2,32 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(136)

(Z)-2-(6-Хлор-7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

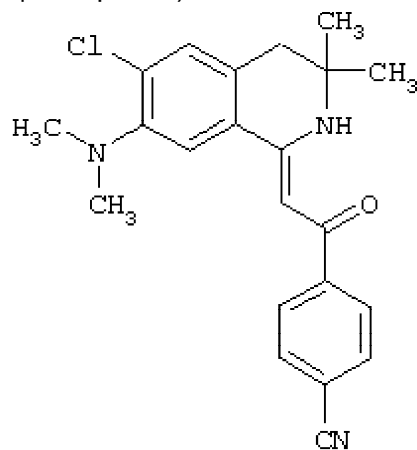


ТСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 2,86 (с, 6H), 2,74 (с, 2H), 2,48 (м, 1H), 1,95-1,40 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(137)

(Z)-2-(6-Хлор-7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

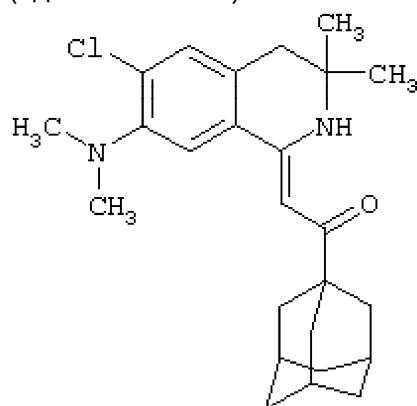


ТСХ: Rf 0,24 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,95 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 2,89 (с, 6H), 2,82 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 11(138)

(Z)-2-(6-Хлор-7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

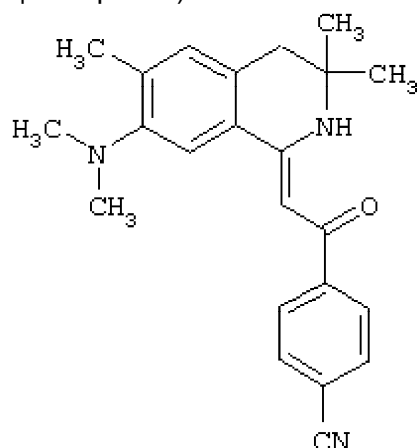


ТСХ: Rf 0,36 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,51 (ш, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 2,86 (с, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,06 (м, 3H), 1,91 (м, 6H), 1,74 (м, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(139)

(Z)-2-(7-Диметиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-(4-цианопенил)этан-1-он

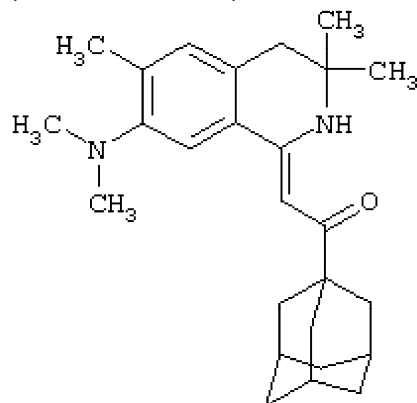


ТСХ: Rf 0,16 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,98 (шс, 1H), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,73 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,19 (с, 1H), 2,81 (с, 2H), 2,76 (с, 6H), 2,37 (с, 3H), 1,37 (с, 6H).

Пример 11(140)

(Z)-2-(7-Диметиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

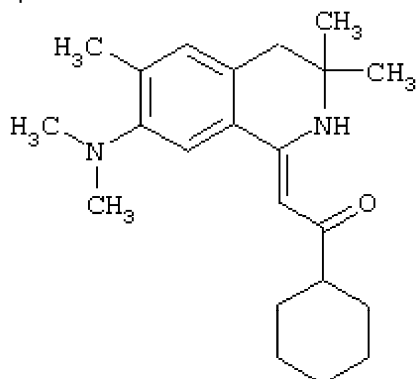


ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,55 (шс, 1H), 7,33 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 2,74 (с, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,09-2,03 (м, 3H), 1,94-1,90 (м, 6H), 1,77-1,73 (м, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(141)

(Z)-2-(7-Диметиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

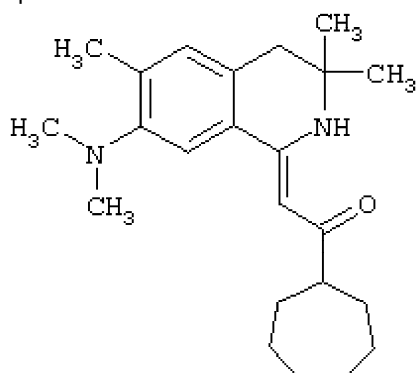


ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,36 (шс, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 2,74 (с, 8H), 2,34 (с, 3H), 2,31 (м, 1H), 1,92-1,20 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(142)

(Z)-2-(7-Диметиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

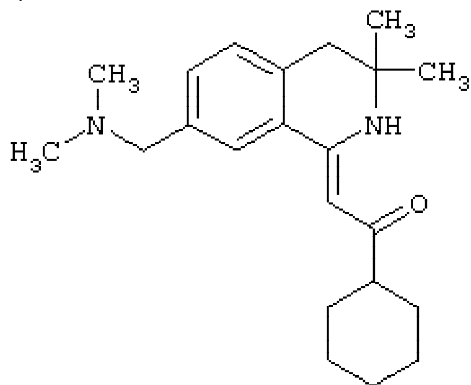


ТСХ: Rf 0,41 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,29 (шс, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 2,74 (с, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,47 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 1,97-1,43 (м, 12H), 1,27 (с, 6H).

Пример 11(143)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

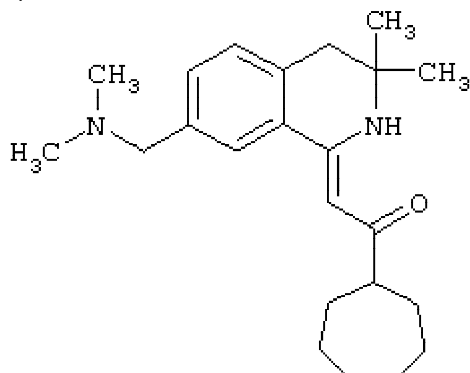


ТСХ: Rf 0,44 (вода:метанол:хлороформ=1:10:100).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,34 (ш, 1H), 7,63 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,32 (м, 1H), 2,28 (с, 6H), 1,90-1,20 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(144)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

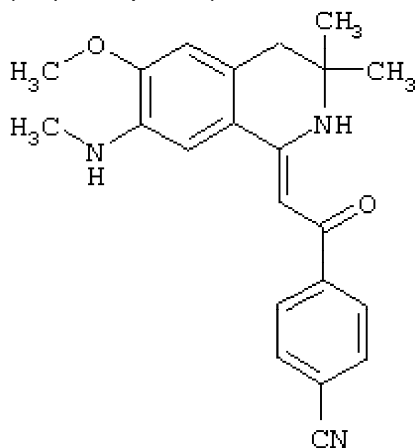


ТСХ: Rf 0,46 (вода:метанол:хлороформ=1:10:100).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (ш, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,45 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 1,95-1,40 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(145)

(Z)-2-(6-Метокси-7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

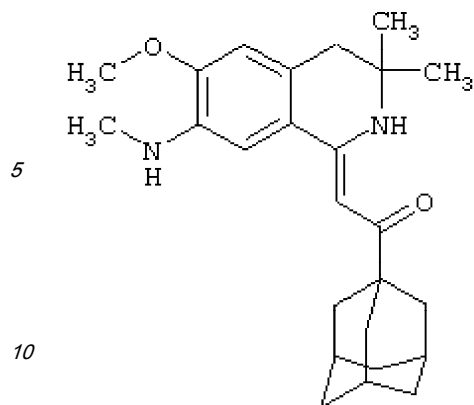


ТСХ: Rf 0,13 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,97 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,89 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,33 (ш, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,95 (с, 3H), 2,81 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 11(146)

(Z)-2-(6-Метокси-7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

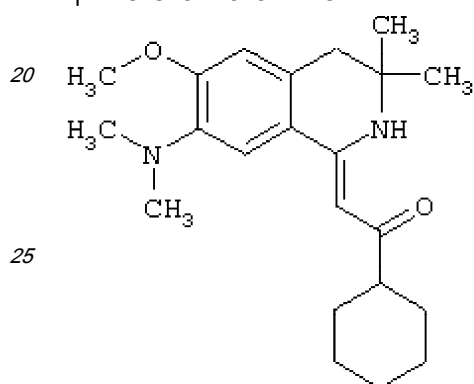


ТСХ: Rf 0,34 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,57 (ш, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 4,23 (ш, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,94 (с, 3H), 2,72 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,92 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(147)

(Z)-2-(7-Диметиламино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

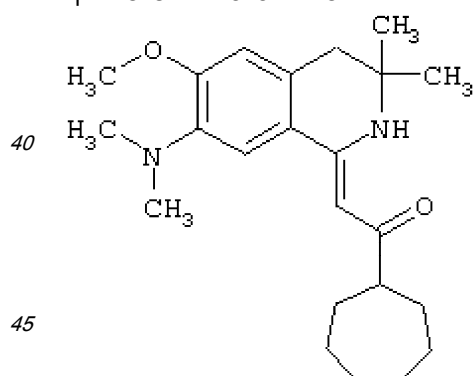


ТСХ: Rf 0,20 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,37 (ш, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,76 (с, 2H), 2,30 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,69 (м, 1H), 1,56-1,20 (м, 11H).

Пример 11(148)

(Z)-2-(7-Диметиламино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

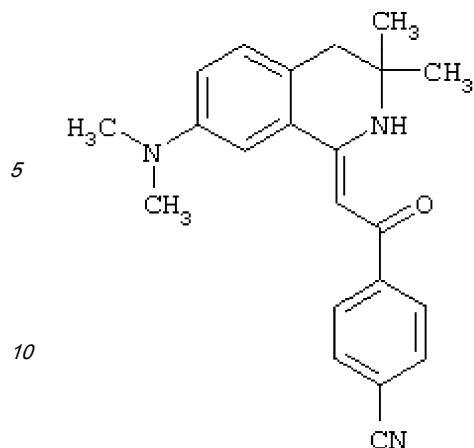


ТСХ: Rf 0,20 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,30 (ш, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,82 (с, 6H), 2,76 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 1,95-1,88 (м, 2H), 1,83-1,45 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(149)

(Z)-2-(7-Диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

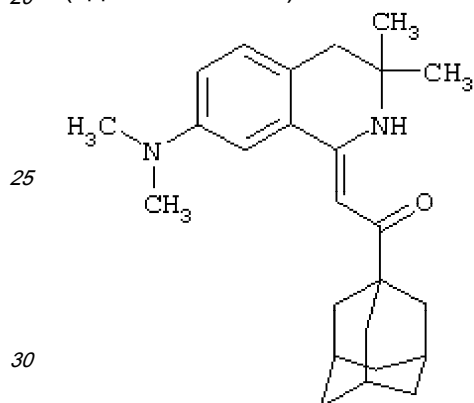


ТСХ: Rf 0,14 (гексан:этилацетат=4:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 12,02 (шс, 1H), 8,00 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,86 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 3,02 (с, 6H), 2,81 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 11(150)

20 (Z)-2-(7-Диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

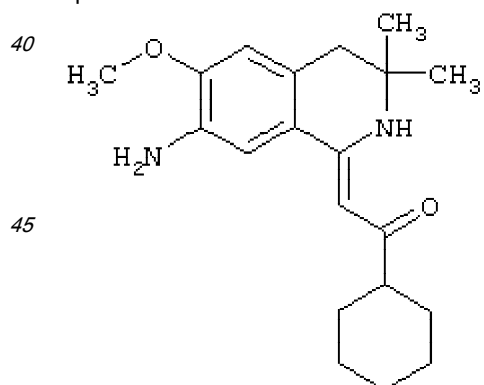


ТСХ: Rf 0,35 (гексан:этилацетат=4:1).

35 ЯМР (CDCl₃): δ 11,57 (шс, 1H), 7,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 2,99 (с, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,08-2,02 (м, 3H), 1,94-1,90 (м, 6H), 1,76-1,72 (м, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(151)

40 (Z)-2-(7-Амино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

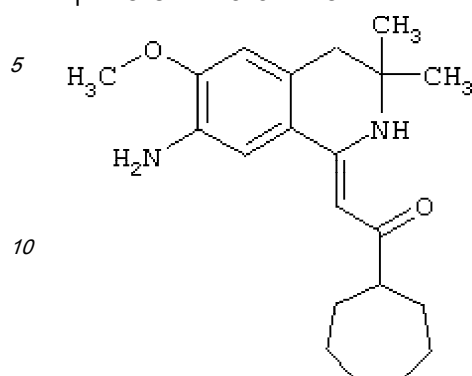


ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,28 (ш, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (ш, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,26 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,68 (м, 1H), 1,56-1,22 (м, 11H).

Пример 11(152)

(Z)-2-(7-Амино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

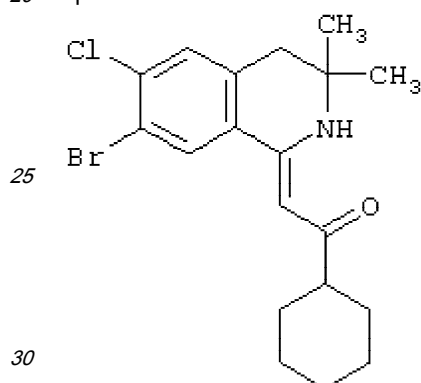


15 ТСХ: Rf 0,31 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,19 (ш, 1H), 7,05 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (ш, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,42 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 2H), 1,82-1,46 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(153)

(Z)-2-(7-Бром-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

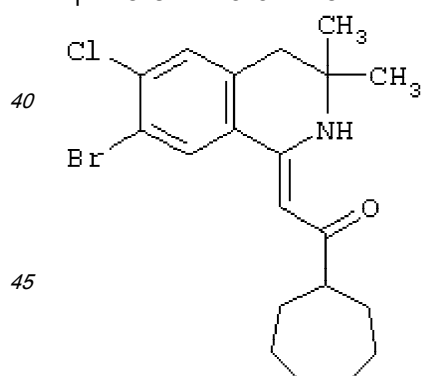


ТСХ: Rf 0,25 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,19 (ш, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,31 (м, 1H), 1,90-1,20 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

35 Пример 11(154)

(Z)-2-(7-Бром-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



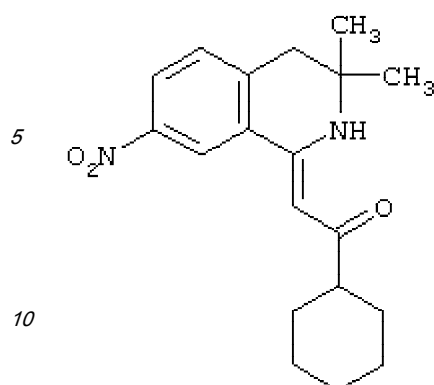
ТСХ: Rf 0,24 (этилацетат:гексан=1:5).

50 ЯМР (CDCl₃): δ 11,11 (ш, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,48 (м, 1H), 1,95-1,40 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(155)

(Z)-2-(7-Нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-

1-ОН



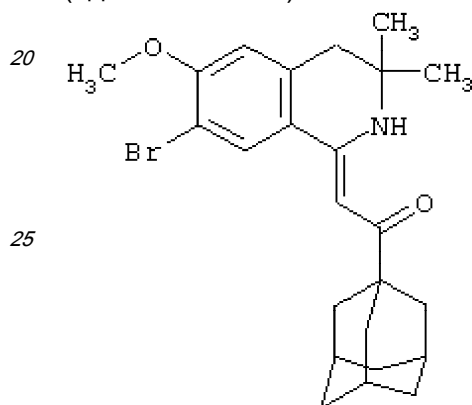
ТСХ: Rf 0,67 (этилацетат:гексан=2:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,23 (ш, 1H), 8,56 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=8,0, 2,5 Гц, 1H),

15 7,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,37 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 10H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11(156)

(Z)-2-(7-Бром-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

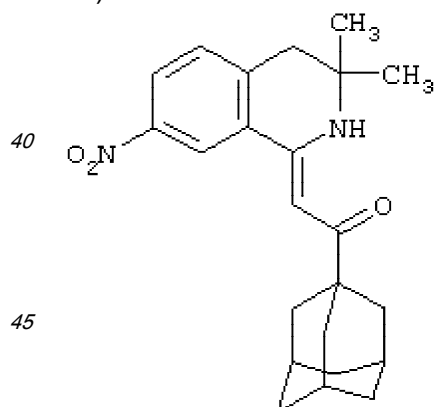


ТСХ: Rf 0,28 (гексан:этилацетат=3:1).

30 ЯМР (CDCl₃): δ 11,45 (ш, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,78 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(157)

35 (Z)-2-(7-Нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



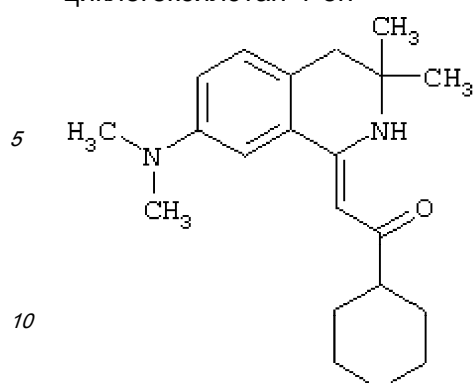
ТСХ: Rf 0,63 (гексан:этилацетат=1:1).

50 ЯМР (CDCl₃): δ 11,45 (шс, 1H), 8,56 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=8,1, 2,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,85 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,12-2,06 (м, 3H), 1,94-1,90 (м, 6H), 1,78-1,74 (м, 6H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11(158)

(Z)-2-(7-Диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

циклогексилэтан-1-он

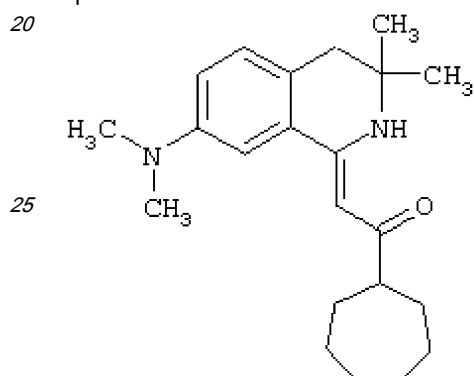


ТСХ: Rf 0,24 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,40 (шс, 1H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 2,99 (с, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,31 (м, 1H), 1,93-1,10 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(159)

(Z)-2-(7-Диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

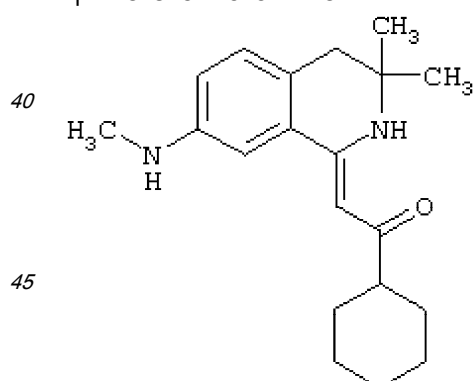


ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,32 (шс, 1H), 7,03 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,99 (с, 6H), 2,73 (с, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,97-1,40 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(160)

(Z)-2-(7-Метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

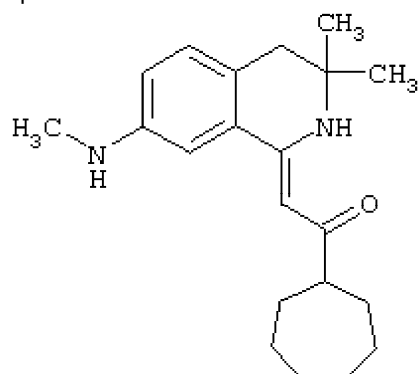


ТСХ: Rf 0,55 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,34 (шс, 1H), 6,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 3,76 (шс, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,72 (с, 2H), 2,29 (м, 1H), 1,93-1,10 (м, 10H), 1,27 (с, 6H).

Пример 11(161)

(Z)-2-(7-Метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

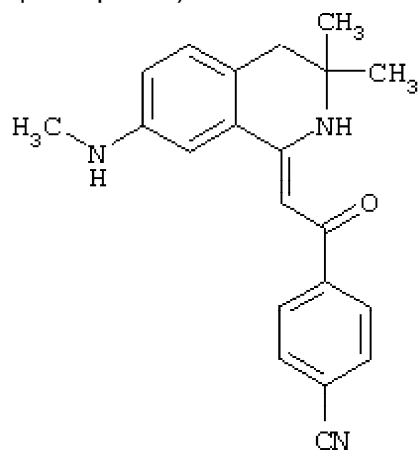


ТСХ: Rf 0,59 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,26 (шс, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,77 (шс, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,71 (с, 2H), 2,45 (м, 1H), 1,97-1,42 (м, 12H), 1,27 (с, 6H).

Пример 11(162)

(Z)-2-(7-Метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

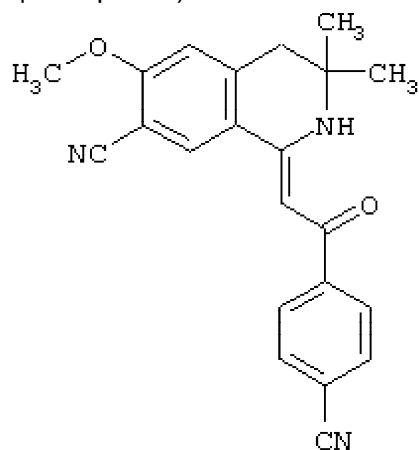


ТСХ: Rf 0,19 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,97 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,05 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,90 (ш, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,80 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 11(163)

(Z)-2-(7-Циано-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

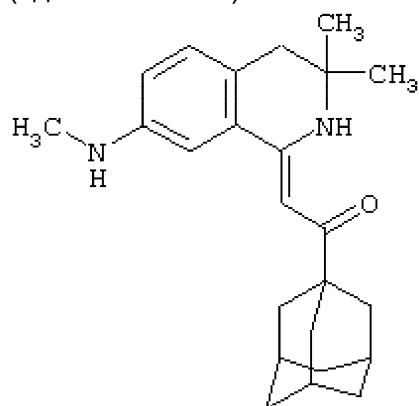


ТСХ: Rf 0,23 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,88 (ш, 1H), 8,03-8,00 (м, 3H), 7,75 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,82 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 2,95 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 11(164)

(Z)-2-(7-Диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

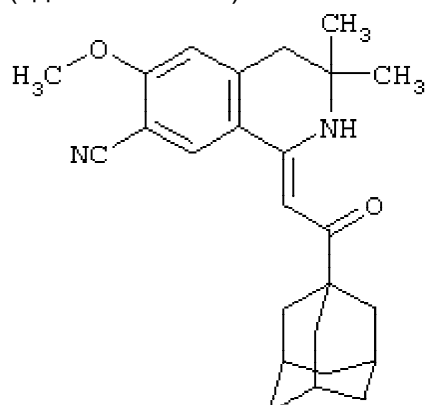


ТСХ: Rf 0,55 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,51 (ш, 1H), 6,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,66 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 3,78 (ш, 1H), 2,89 (с, 3H), 2,72 (с, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,27 (с, 6H).

Пример 11(165)

(Z)-2-(7-Циано-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

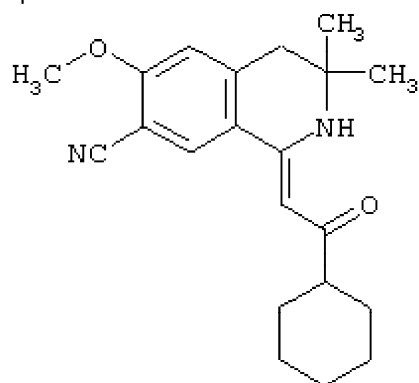


ТСХ: Rf 0,23 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,41 (ш, 1H), 7,93 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,86 (с, 2H), 2,07 (ш, 3H), 1,90 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,30 (с, 6H).

Пример 11(166)

(Z)-2-(7-Циано-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

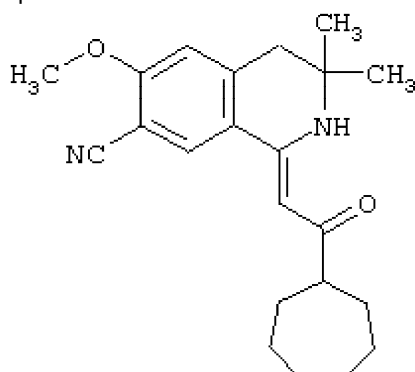


ТСХ: Rf 0,22 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,87 (с, 2H), 2,30 (м, 1H), 1,89-1,80 (м, 4H), 1,70 (м, 1H), 1,57-1,16 (м, 11H).

Пример 11(167)

(Z)-2-(7-Циано-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

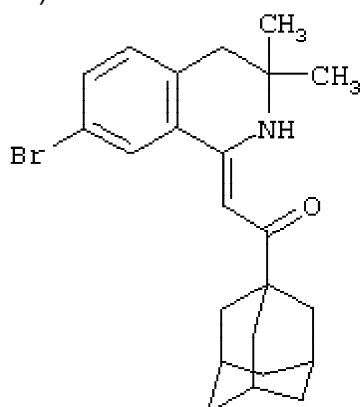


ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,16 (ш, 1H), 7,91 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,86 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 1,95-1,87 (м, 2H), 1,82-1,47 (м, 10H), 1,30 (с, 6H).

Пример 11(168)

(Z)-2-(7-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

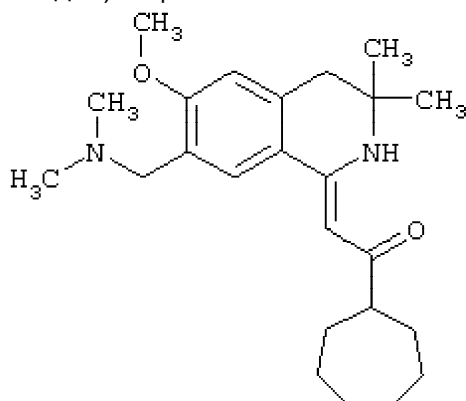


ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,42 (шс, 1H), 7,82 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 2,78 (с, 2H), 2,10-2,04 (м, 3H), 1,93-1,89 (м, 6H), 1,78-1,73 (м, 6H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11(169)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

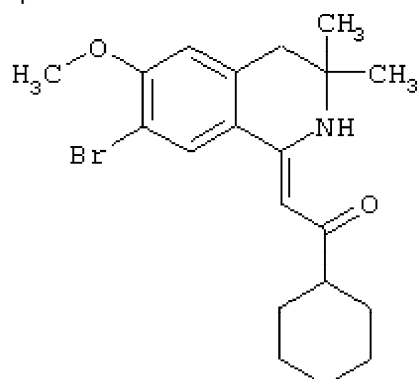


ТСХ: Rf 0,42 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,28 (ш, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,29 (с, 6H), 1,95-1,87 (м, 2H), 1,82-1,47 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(170)

(Z)-2-(7-Бром-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

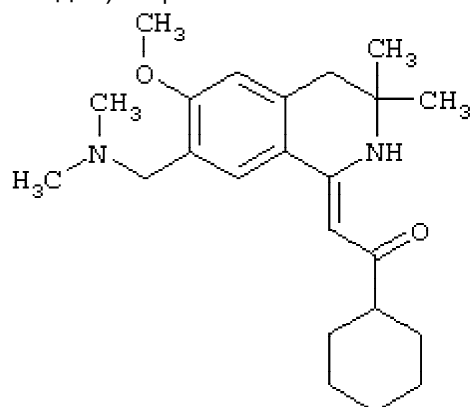


ТСХ: Rf 0,27 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,24 (ш, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,79 (с, 2H), 2,29 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,71-1,20 (м, 12H).

Пример 11(171)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

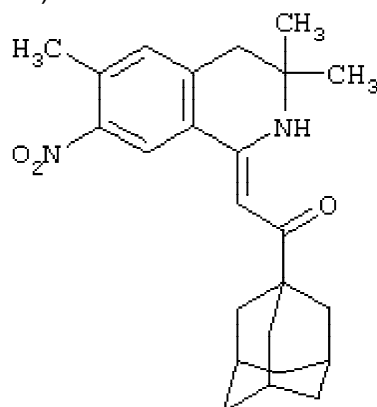


ТСХ: Rf 0,42 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,35 (ш, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 2,81 (с, 2H), 2,37-2,25 (м, 7H), 1,88-1,79 (м, 4H), 1,71-1,20 (м, 12H).

Пример 11(172)

(Z)-2-(7-Нитро-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

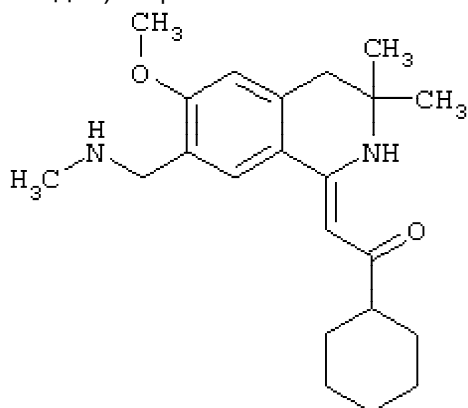


ТСХ: Rf 0,33 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,42 (ш, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,07 (ш, 3H), 1,91-1,90 (ш, 6H), 1,76-1,75 (ш, 6H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11(173)

(Z)-2-(6-Метокси-7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

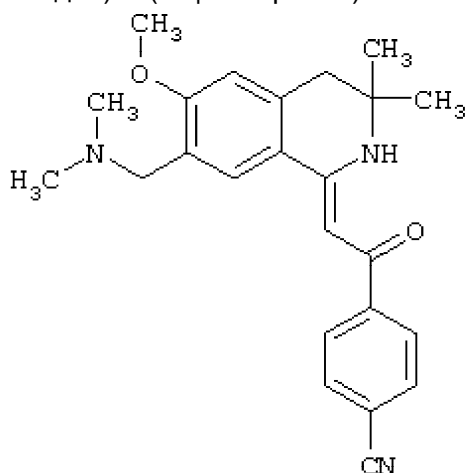


ТСХ: Rf 0,28 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,31 (ш, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,75 (с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,29 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,71-1,20 (м, 12H).

Пример 11(174)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

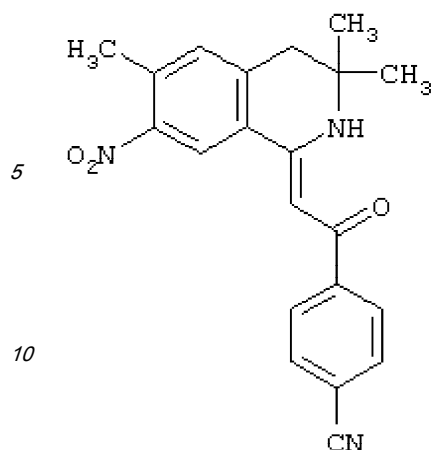


ТСХ: Rf 0,47 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,99 (ш, 1H), 8,02 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,74-7,71 (м, 3H), 6,69 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,49 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,31 (с, 6H), 1,38 (с, 6H).

Пример 11(175)

(Z)-2-(7-Нитро-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

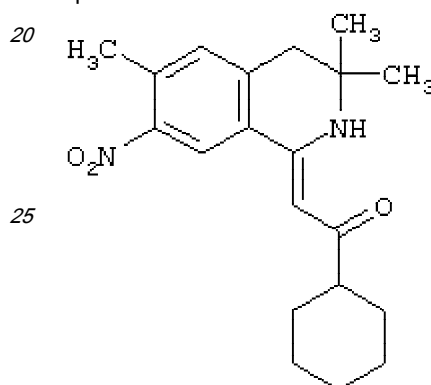


ТСХ: Rf 0,89 (хлороформ:метанол=50:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,88 (ш, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,76 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,28 (с, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 1,40 (с, 6H).

Пример 11(176)

(Z)-2-(7-Нитро-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

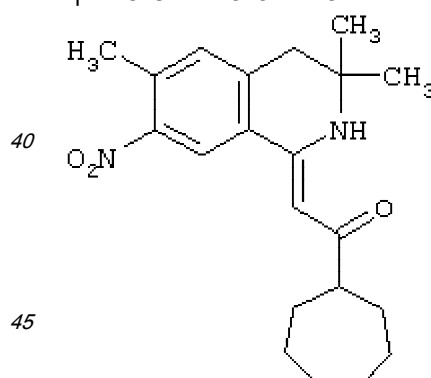


ТСХ: Rf 0,25 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,25 (шс, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,34 (тт, J=11,4, 3,3 Гц, 1H), 1,93-1,65 (м, 5H), 1,58-1,18 (м, 11H).

Пример 11(177)

(Z)-2-(7-Нитро-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

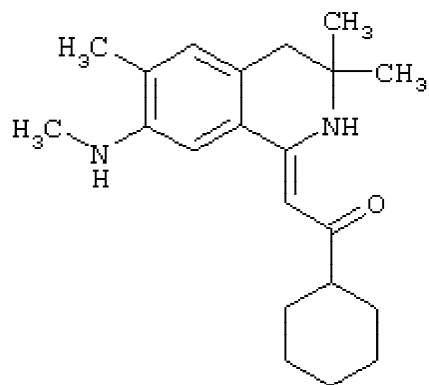


ТСХ: Rf 0,27 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,17 (шс, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 2,51 (тт, J=9,9, 3,9 Гц, 1H), 1,97-1,44 (м, 12H), 1,30 (с, 6H).

Пример 11(178)

(Z)-2-(7-Метиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

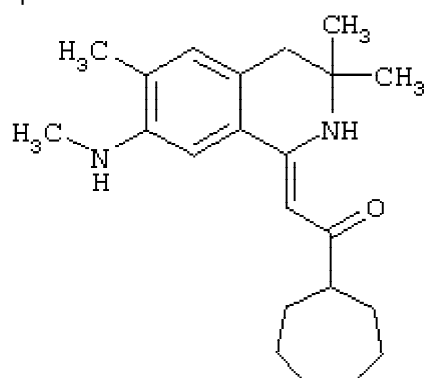


ТСХ: Rf 0,55 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,37 (шс, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,58 (шс, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,70 (с, 2H), 2,31 (тт, J=12,0, 3,3 Гц, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,92-1,18 (м, 16H).

15 Пример 11(179)

(Z)-2-(7-Метиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

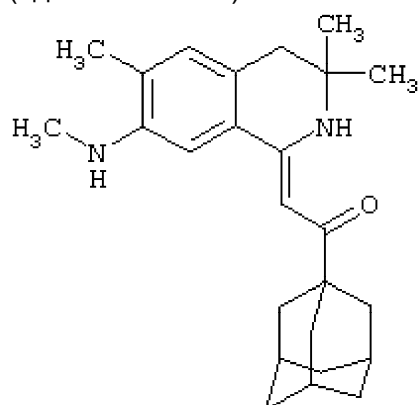


ТСХ: Rf 0,59 (гексан:этилацетат=2:1).

30 ЯМР (CDCl₃): δ 11,29 (шс, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,58 (шс, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,70 (с, 2H), 2,47 (тт, J=9,9, 3,9 Гц, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,97-1,43 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(180)

35 (Z)-2-(7-Метиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



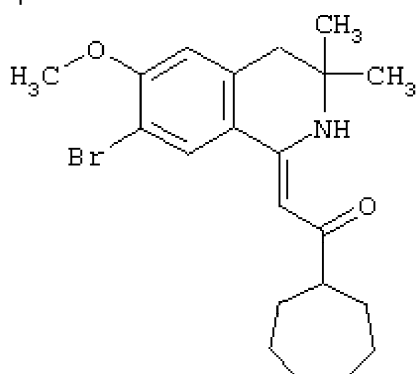
ТСХ: Rf 0,61 (гексан:этилацетат=2:1).

50 ЯМР (CDCl₃): δ 11,55 (шс, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,74 (с, 1H), 3,58 (шс, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,70 (с, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,08-2,02 (м, 3H), 1,94-1,90 (м, 6H), 1,76-1,72 (м, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(181)

(Z)-2-(7-Бром-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

циклогептилэтан-1-он

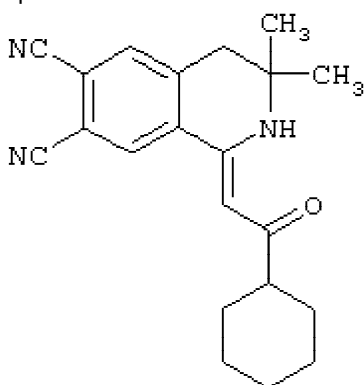


ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,16 (ш, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,67 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,78 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 1,94-1,50 (м, 12H), 1,29 (с, 6H).

Пример 11(182)

(Z)-2-(6,7-Дициано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

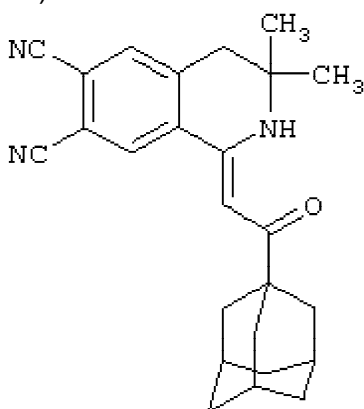


ТСХ: Rf 0,35 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,07 (шс, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,35 (м, 1H), 1,93-1,75 (м, 5H), 1,56-1,20 (м, 11H).

Пример 11(183)

(Z)-2-(6,7-Дициано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

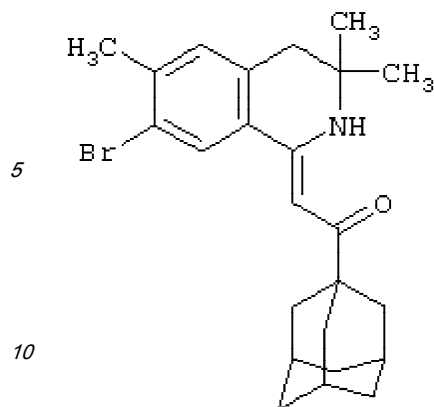


ТСХ: Rf 0,37 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,22 (шс, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,12-2,05 (м, 3H), 1,91-1,87 (м, 6H), 1,83-1,69 (м, 6H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11(184)

(Z)-2-(7-Бром-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

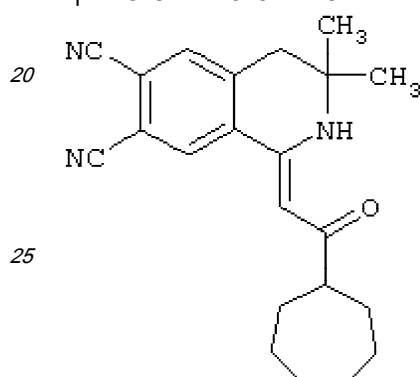


ТСХ: Rf 0,33 (гексан:этилацетат=9:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,40 (ш, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 2,74 (с, 2H),
 15 2,42 (с, 3H), 2,06 (ш, 3H), 1,91-1,90 (ш, 6H), 1,76-1,75 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(185)

(Z)-2-(6,7-Дициано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

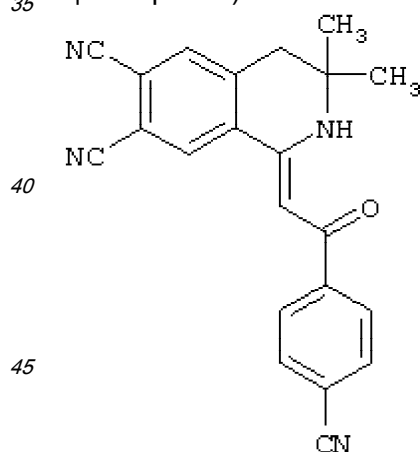


30 ТСХ: Rf 0,30 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 10,98 (шс, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 2,94 (с,
 2H), 2,52 (м, 1H), 1,96-1,44 (м, 12H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11(186)

(Z)-2-(6,7-дициано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

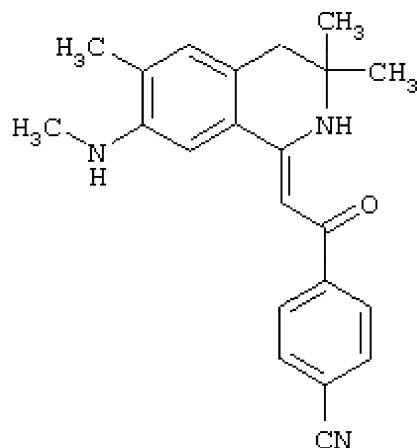


ТСХ: Rf 0,68 (хлороформ:метанол=9:1).

ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,77 (шс, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,4 Гц, 2H), 8,17 (с,
 50 1H), 7,97 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,75 (с, 1H), 3,09 (с, 2H), 1,30 (с, 6H).

Пример 11(187)

(Z)-2-(7-Метиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он



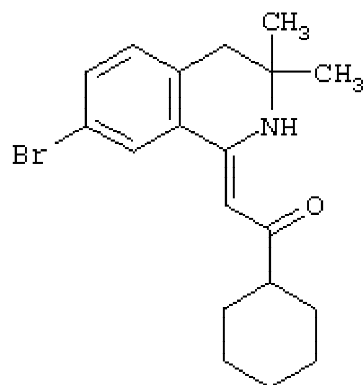
ТСХ: Rf 0,50 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,98 (шс, 1H), 8,01 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,92 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 3,66 (шс, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,78 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

Пример 11(188)

(Z)-2-(7-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-

ОН

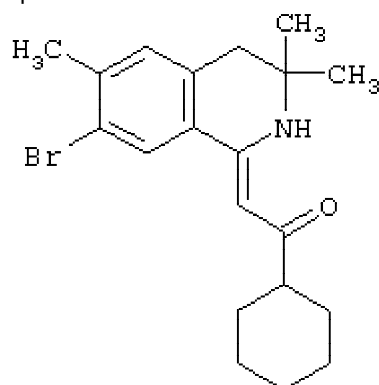


ТСХ: Rf 0,41 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,23 (шс, 1H), 7,81 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,1, 2,1$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 2,78 (с, 2H), 2,31 (тт, $J=11,4, 3,3$ Гц, 1H), 1,92-1,65 (м, 5H), 1,58-1,18 (м, 11H).

Пример 11(189)

(Z)-2-(7-Бром-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

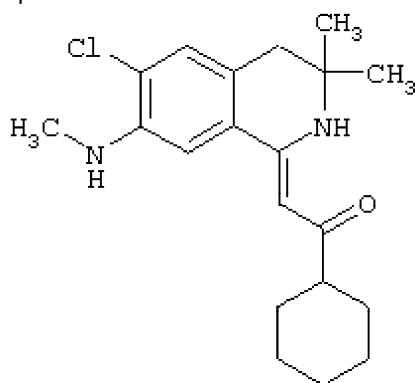


ТСХ: Rf 0,41 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,22 (ш, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 2,74 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 1,92-1,20 (м, 16H).

Пример 11(190)

(Z)-2-(6-Хлор-7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

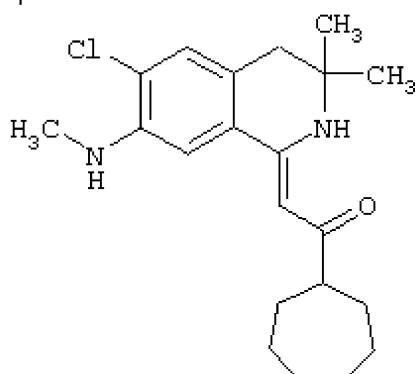


ТСХ: Rf 0,34 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,34 (ш, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,33 (ш, 1H), 2,98 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,69 (с, 2H), 2,31 (м, 1H), 1,90-1,20 (м, 10H), 1,27 (с, 6H).

Пример 11(191)

(Z)-2-(6-Хлор-7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

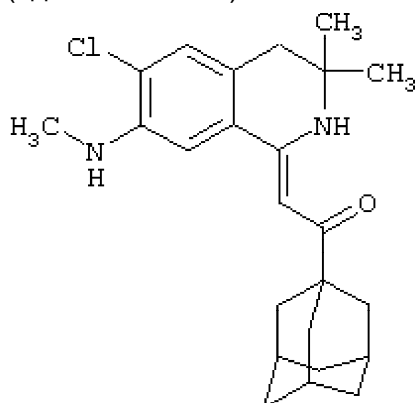


ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (ш, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,33 (ш, 1H), 2,98 (д, J=3,5 Гц, 3H), 2,70 (с, 2H), 2,48 (м, 1H), 1,95-1,40 (м, 12H), 1,27 (с, 6H).

Пример 11(192)

(Z)-2-(6-Хлор-7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



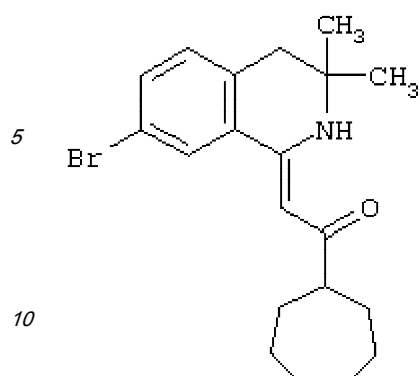
ТСХ: Rf 0,41 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,53 (ш, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,33 (ш, 1H), 2,99 (с, 3H), 2,70 (с, 2H), 2,06 (м, 3H), 1,92 (м, 6H), 1,75 (м, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(193)

(Z)-2-(7-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

ОН

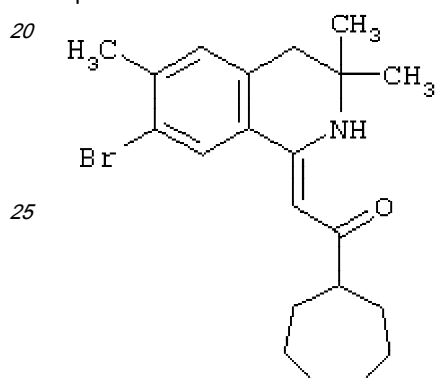


ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,14 (шс, 1H), 7,81 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 2,78 (с, 2H), 2,48 (тт, J=9,9, 3,9 Гц, 1H), 1,97-1,43 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(194)

(Z)-2-(7-Бром-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

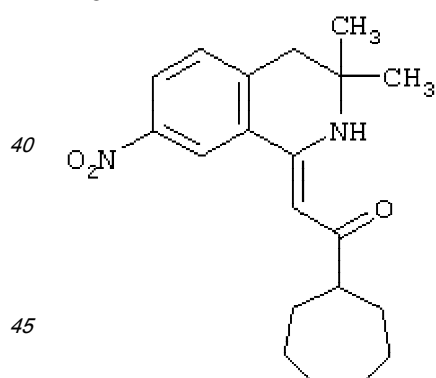


ТСХ: Rf 0,60 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,15 (ш, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,04 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 2,74 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 2,46 (м, 1H), 1,96-1,46 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(195)

(Z)-2-(7-Нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



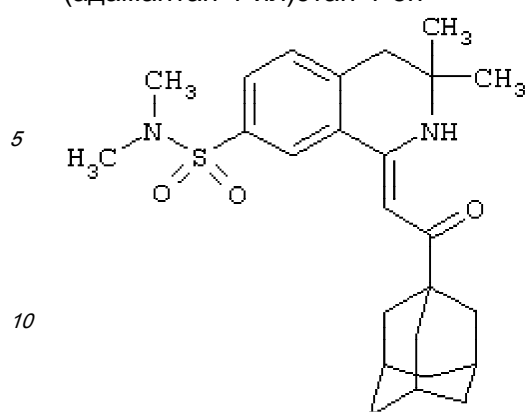
ТСХ: Rf 0,57 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,15 (шс, 1H), 8,56 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,68 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 2,53 (тт, J=9,9, 3,9 Гц, 1H), 1,98-1,46 (м, 12H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11(196)

(Z)-2-(7-Диметилсульфамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

(адамантан-1-ил)этан-1-он

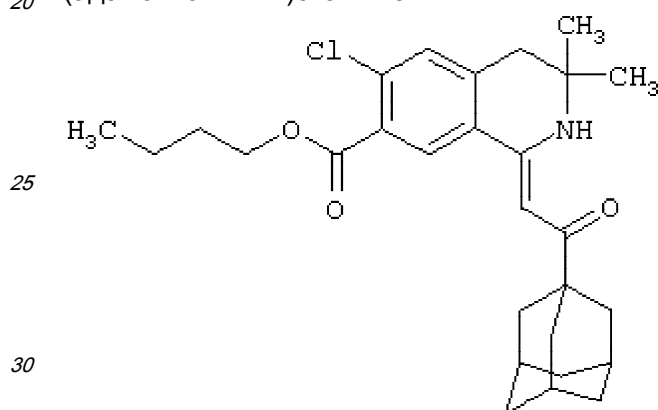


TCX: Rf 0,53 (гексан:этилацетат=1:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,51 (шс, 1H), 8,08 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=1,8 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 2,77 (с, 6H), 2,10-2,03 (м, 3H), 1,92-1,88 (м, 6H), 1,77-1,72 (м, 6H), 1,31 (с, 6H).

Пример 11(197)

20 (Z)-2-(7-Бутоксикарбонил-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

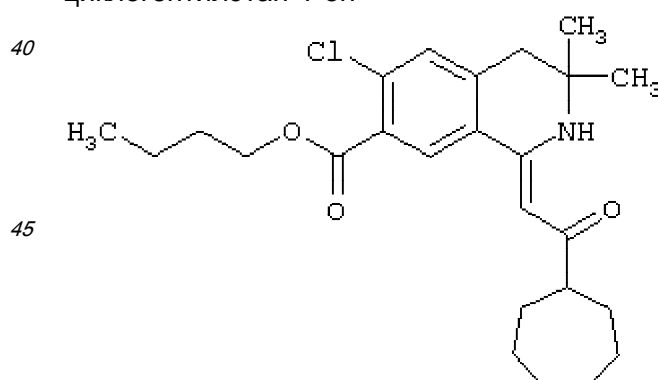


TCX: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=4:1).

35 ЯМР (CDCl₃): δ 11,38 (шс, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,39 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,10-2,02 (м, 3H), 1,93-1,88 (м, 6H), 1,84-1,72 (м, 8H), 1,61-1,48 (м, 8H), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 11(198)

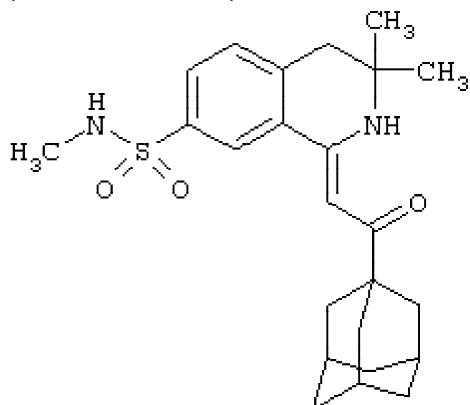
40 (Z)-2-(7-Бутоксикарбонил-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



TCX: Rf 0,38 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,12 (шс, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 4,39 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,48 (тт, J=9,9, 3,9 Гц, 1H), 1,96-1,43 (м, 16H), 1,29 (с, 6H), 1,01 (т, J=7,2 Гц, 3H).

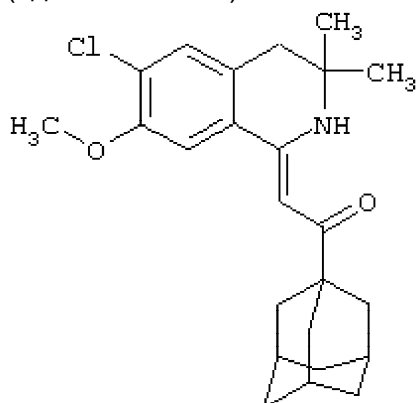
Пример 11(199)
 (Z)-2-(7-Метилсульфамойл-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изоинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,50 (шс, 1H), 8,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,81 (с, 1H), 4,41 (кв, J=5,4 Гц, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,72 (д, J=5,4 Гц, 3H), 2,10-2,03 (м, 3H), 1,92-1,87 (м, 6H), 1,77-1,73 (м, 6H), 1,31 (с, 6H).

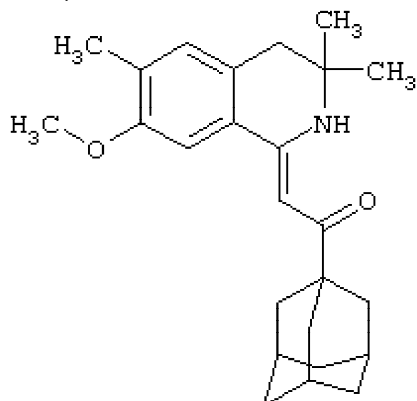
Пример 11(200)
 (Z)-2-(6-Хлор-7-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



ТСХ: Rf 0,33 (этилацетат:гексан=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,53 (ш, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,74 (с, 2H), 2,06 (м, 3H), 1,91 (м, 6H), 1,75 (м, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(201)
 (Z)-2-(7-Метокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



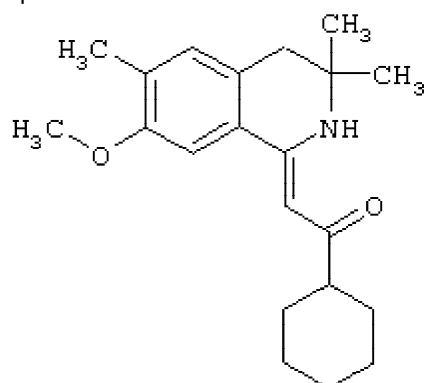
ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=6:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,54 (ш, 1H), 7,10 (с, 1H), 6,93 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,91 (с,

3H), 2,73 (с, 2H), 2,24 (с, 3H), 2,06 (ш, 3H), 1,92-1,91 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 11(202)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

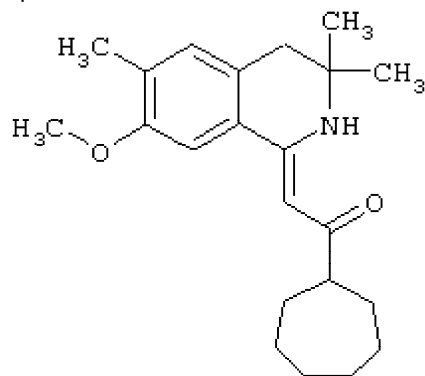


ТСХ: Rf 0,35 (гексан:этилацетат=6:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,34 (ш, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 2,31 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,92-1,18 (м, 16H).

Пример 11(203)

(Z)-2-(7-Метокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



ТСХ: Rf 0,31 (гексан:этилацетат=6:1).

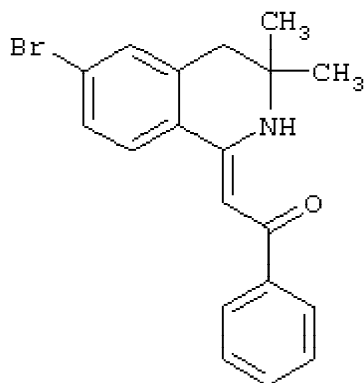
ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (ш, 1H), 7,08 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,73 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,96-1,42 (м, 12H), 1,27 (с, 6H).

Примеры 12-12(31)

По такой же методике, как описано в примере 1, используя соединение, полученное в ссылочном примере 1, или соответствующее нитрильное производное и 2-метил-1-фенилпропан-2-ол или производное спирта получают следующие соединения настоящего изобретения. Дополнительно превращением в гидрохлорид получают соединения примера 12(20) и примера 12(24).

Пример 12

(Z)-2-(6-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

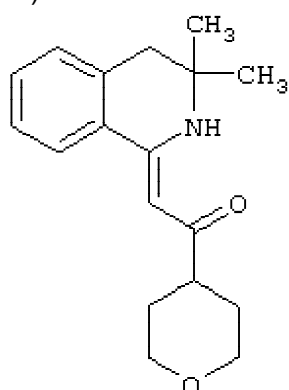


ТСХ: Rf 0,35 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,78 (ш, 1H), 7,95-7,92 (м, 2H), 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49-7,38 (м, 5H), 6,28 (ш, 1H), 2,87 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

15 Пример 12(1)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тетрагидропиран-1-ил)этан-1-он

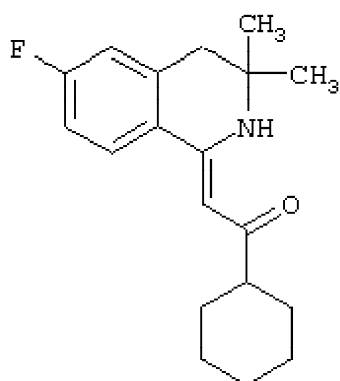


30 ТСХ: Rf 0,54 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,35 (ш, 1H), 7,70 (м, 1H), 7,41 (м, 1H), 7,30 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 5,63 (ш, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,46 (дт, J=11,5, 3,5 Гц, 2H), 2,86 (с, 2H), 2,54 (м, 1H), 1,90-1,70 (м, 4H), 1,31 (с, 6H).

35 Пример 12(2)

(Z)-2-(6-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

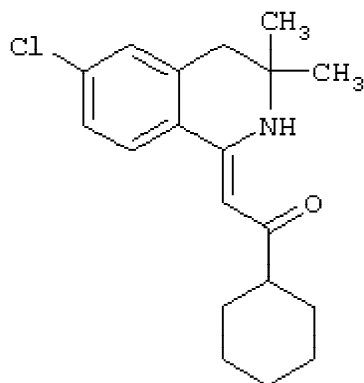


ТСХ: Rf 0,35 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,31 (ш, 1H), 7,70 (дд, J=9,0, 5,5 Гц, 1H), 6,98 (ддд, J=9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,28 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

50 Пример 12(3)

(Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

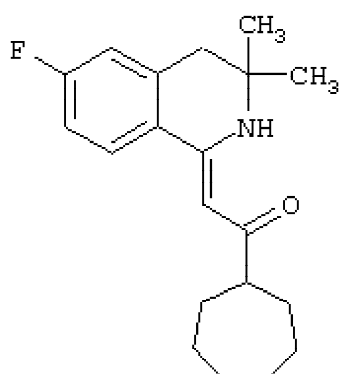


ТСХ: Rf 0,40 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,26 (ш, 1H), 7,63 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 2,81 (с, 2H), 2,29 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 12(4)

(Z)-2-(6-Фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

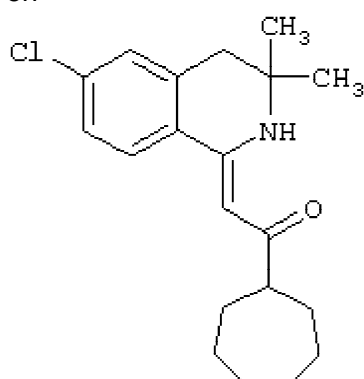


ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,22 (ш, 1H), 7,70 (дд, J=9,0, 5,5 Гц, 1H), 6,97 (ддд, J=9,0, 9,0, 2,5 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 5,53 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,29 (с, 6H).

Пример 12(5)

(Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

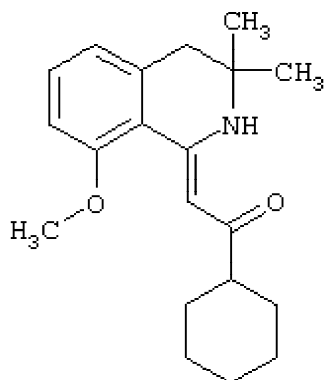


ТСХ: Rf 0,42 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,17 (ш, 1H), 7,63 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,55 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,29 (с, 6H).

Пример 12(6)

(Z)-2-(8-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

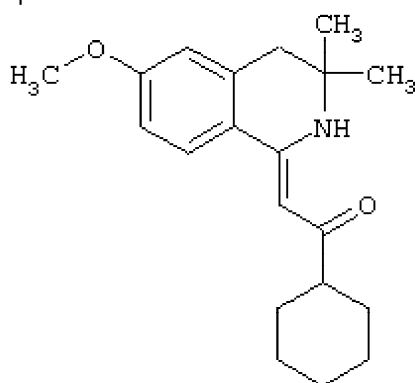


ТСХ: Rf 0,42 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,77 (ш, 1H), 7,30 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,77 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,79 (с, 2H), 2,26 (м, 1H), 1,95-1,10 (м, 10H), 1,26 (с, 6H).

Пример 12(7)

(Z)-2-(6-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

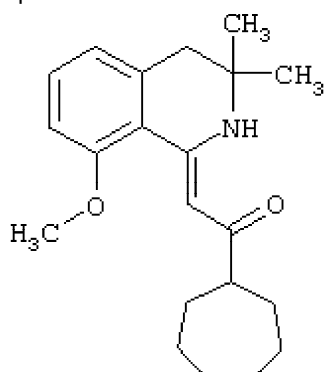


30 ТСХ: Rf 0,32 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,33 (ш, 1H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,80 (с, 2H), 2,27 (м, 1H), 1,95-1,10 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 12(8)

35 (Z)-2-(8-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



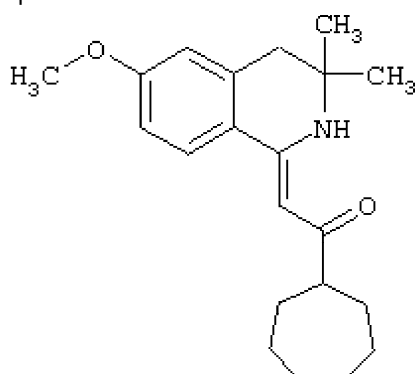
ТСХ: Rf 0,46 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,67 (ш, 1H), 7,29 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,76 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,78 (с, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,26 (с, 6H).

Пример 12(9)

(Z)-2-(6-Метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

циклогептилэтан-1-он

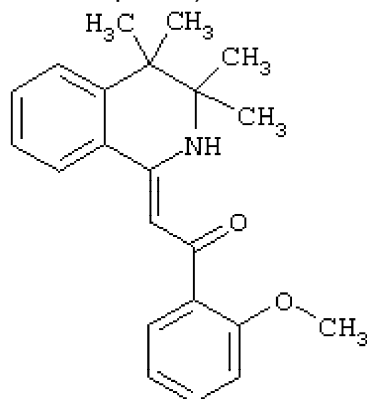


ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,5, 3,0 Гц, 1H), 6,67 (д, J=3,0 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 2,80 (с, 2H), 2,43 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,29 (с, 6H).

Пример 12(10)

(Z)-2-(3,3,4,4-Тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он

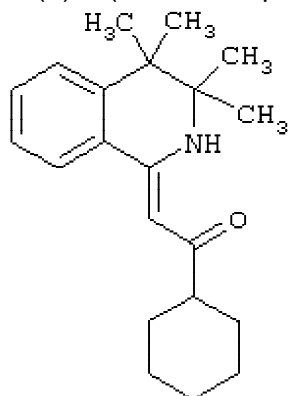


ТСХ: Rf 0,30 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,63 (ш, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,49-7,25 (м, 4H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,26 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,31 (ш, 12H).

Пример 12(11)

(Z)-2-(3,3,4,4-Тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

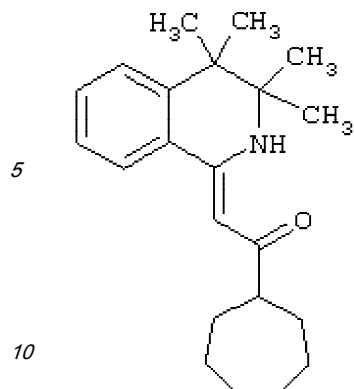


ТСХ: Rf 0,58 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 7,69 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 5,59 (с, 1H), 2,35-2,24 (м, 1H), 1,91-1,79 (м, 4H), 1,69-1,64 (м, 1H), 1,55-1,19 (м, 17H).

Пример 12(12)

(Z)-2-(3,3,4,4-Тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

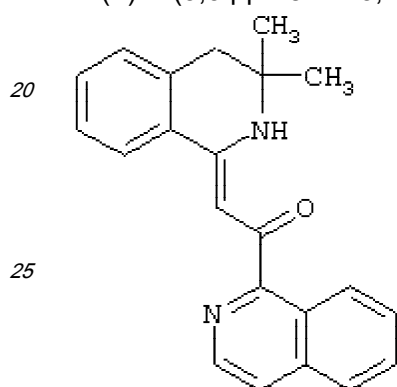


ТСХ: Rf 0,57 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,16 (ш, 1H), 7,68 (дд, J=8,0, 1,0 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 5,56 (с, 1H), 2,50-2,41 (м, 1H), 1,96-1,90 (м, 2H), 1,83-1,43 (м, 10H), 1,26 (ш, 12H).

Пример 12(13)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(изохинолин-1-ил)этан-1-он

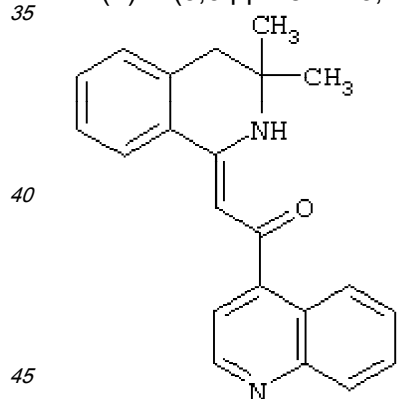


ТСХ: Rf 0,30 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,79 (ш, 1H), 8,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,55 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,88-7,84 (м, 2H), 7,72-7,59 (м, 3H), 7,42 (дт, J=1,0, 7,0 Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 2,94 (с, 2H), 1,42 (с, 6H).

Пример 12(14)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(хинолин-4-ил)этан-1-он

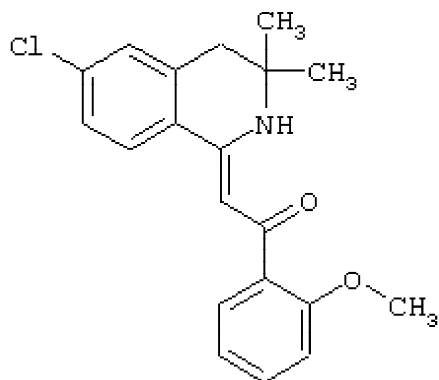


ТСХ: Rf 0,11 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (ш, 1H), 8,96 (д, J=4,5 Гц, 1H), 8,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 2H), 7,57 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=4,5 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 6,02 (с, 1H), 2,97 (с, 2H), 1,43 (с, 6H).

Пример 12(15)

(Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он

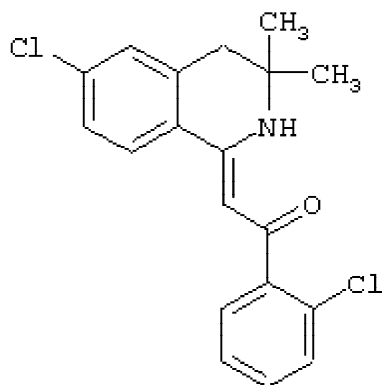


ТСХ: Rf 0,44 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,63 (ш, 1H), 7,68-7,65 (м, 2H), 7,37 (ддд, J=8,0, 7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,86 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 12(16)

(Z)-2-(6-Хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-хлорфенил)этан-1-он

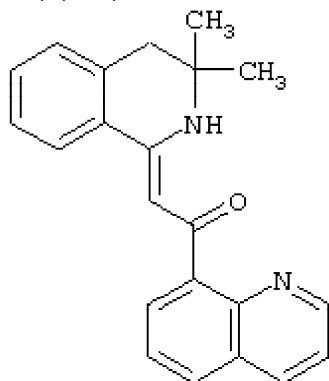


30 ТСХ: Rf 0,38 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,49 (ш, 1H), 7,65 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,42-7,39 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 3H), 7,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 12(17)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(хинолин-8-ил)этан-1-он

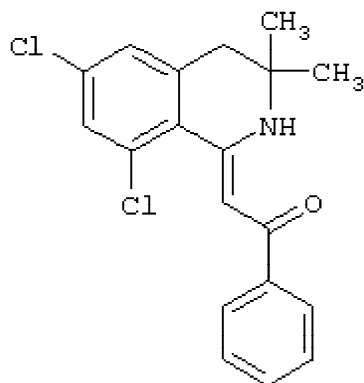


ТСХ: Rf 0,17 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,80 (ш, 1H), 9,05 (дд, J=4,0, 2,0 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,0, 7,5 Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 1H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,40 (с, 6H).

Пример 12(18)

(Z)-2-(6,8-Дихлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

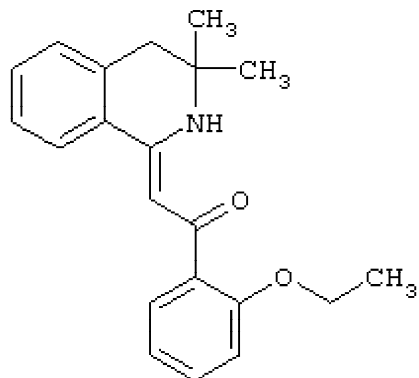


ТСХ: Rf 0,52 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,98 (шс, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,47-7,41 (м, 4H), 7,14 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 2,83 (с, 2H), 1,33 (с, 6H).

Пример 12(19)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-этоксифенил)этан-1-он

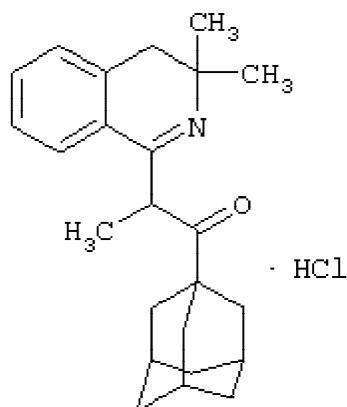


ТСХ: Rf 0,31 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,70 (ш, 1H), 7,81 (дд, J=7,5, 2,0 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,43-7,27 (м, 3H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,01 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,15 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,90 (с, 2H), 1,49 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,36 (с, 6H).

Пример 12(20)

Гидрохлорид 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1-она



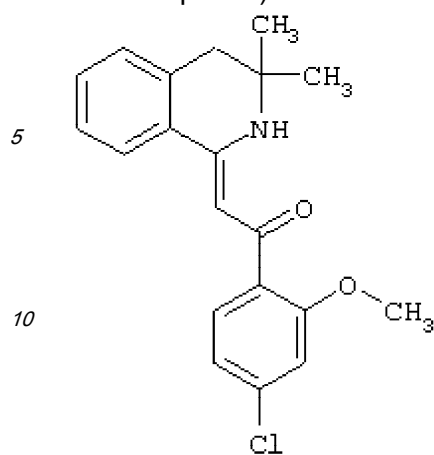
ТСХ: Rf 0,40 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,92 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=7,5, 7,5 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,80 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 3,03 (с, 2H), 2,02 (м, 3H), 1,87 (м, 6H), 1,80-1,55 (м, 15H).

Пример 12 (21)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-хлор-2-

метоксифенил)этан-1-он

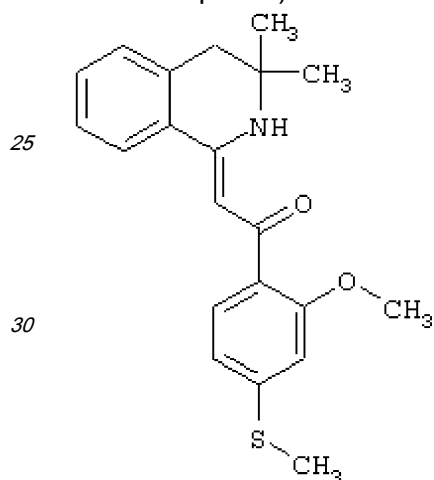


15 TСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,70 (ш, 1H), 7,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 12(22)

20 (Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метокси-4-метилтиофенил)этан-1-он

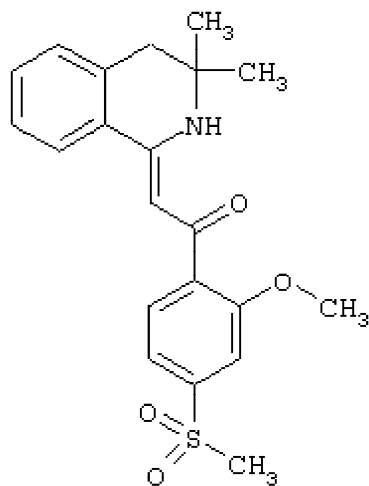


35 TСХ: Rf 0,20 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,70 (ш, 1H), 7,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 6,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,35 (с, 6H).

40 Пример 12(23)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метокси-4-метилфенил)этан-1-он

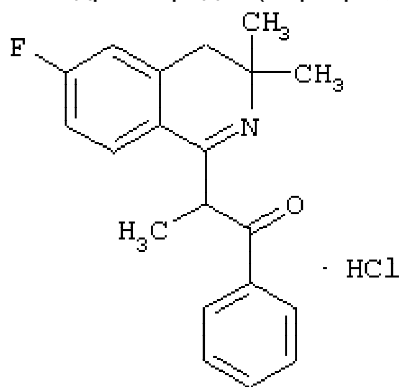


ТСХ: Rf 0,15 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,73 (ш, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 12(24)

Гидрохлорид 2-(6-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-фенилпропан-1-она

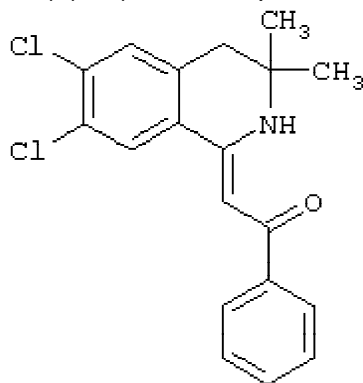


ТСХ: Rf 0,35 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl_3): δ 8,14 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,86 (дд, J=8,5, 5,0 Гц, 1H), 7,54 (м, 1H), 7,46 (м, 2H), 7,05 (ддд, J=8,5, 8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,34 (кв, J=6,5 Гц, 1H), 3,04 (д, J=17,0 Гц, 1H), 2,85 (д, J=17,0 Гц, 1H), 1,79 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,46 (с, 3H).

Пример 12(25)

(Z)-2-(6,7-Дихлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

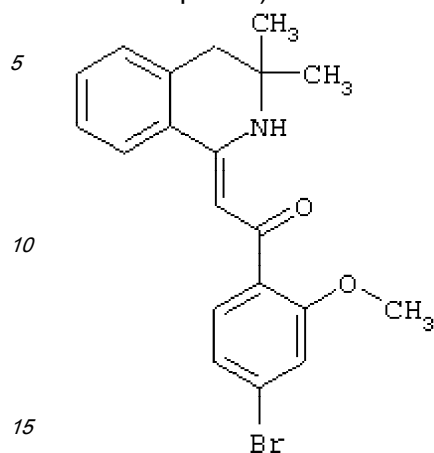


ТСХ: Rf 0,23 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl_3): δ 11,72 (ш, 1H), 7,96-7,93 (м, 2H), 7,88 (с, 1H), 7,48-7,43 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 12(26)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-бром-2-метоксифенил)этан-1-он

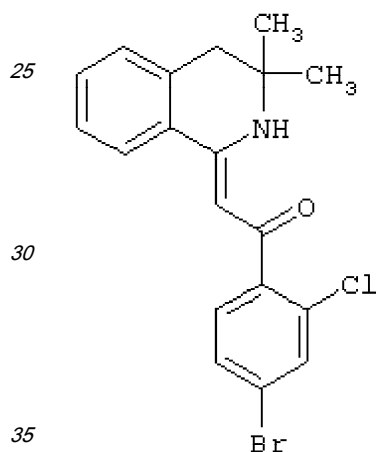


ТСХ: Rf 0,29 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,70 (ш, 1H), 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 12(27)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-бром-2-хлорфенил)этан-1-он

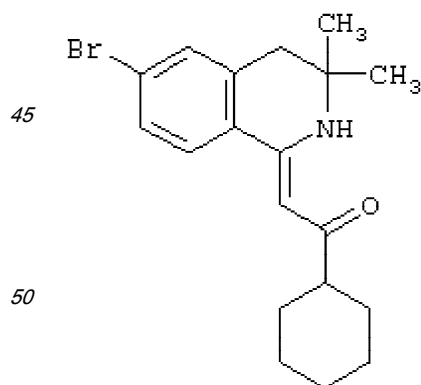


ТСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,56 (ш, 1H), 7,71 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,58 (м, 1H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,93 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 12(28)

(Z)-2-(6-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

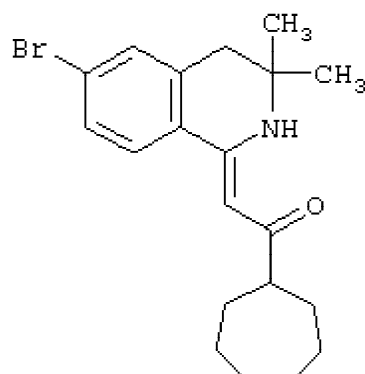


ТСХ: Rf 0,42 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 2,81 (с, 2H), 2,29 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,69 (м, 1H), 1,55-1,24 (м, 11H).

Пример 12(29)

(Z)-2-(6-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

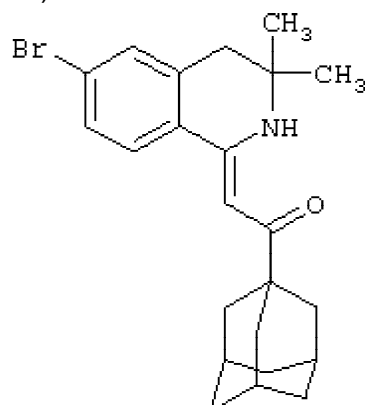


ТСХ: Rf 0,42 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,16 (ш, 1H), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,55 (с, 1H), 2,81 (с, 2H), 2,45 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,82-1,45 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 12(30)

(Z)-2-(6-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

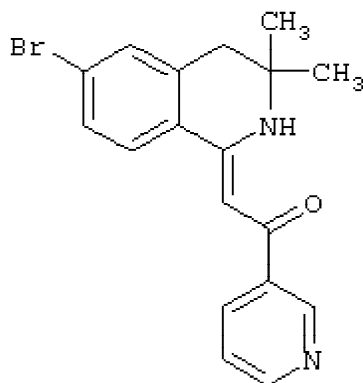


ТСХ: Rf 0,41 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,42 (ш, 1H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,42 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 2,81 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,90 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 12(31)

(Z)-2-(6-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-он

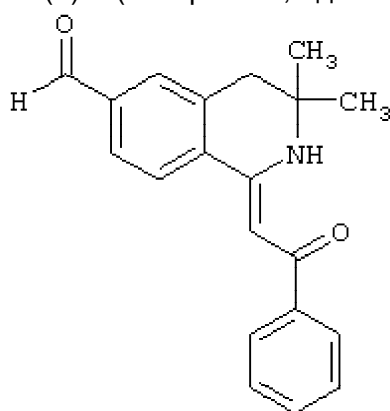


ТСХ: Rf 0,25 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (ш, 1H), 9,13 (дд, J=2,0, 1,0 Гц, 1H), 8,67 (дд, J=5,0, 2,0 Гц, 1H), 8,20 (ддд, J=8,0, 2,0, 2,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 13

(Z)-2-(6-Формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 12 (356 мг), в эфире (10 мл) добавляют по каплям н-бутиллитий (1,4 мл; 1,6 М раствор в гексане) и спустя 10 минут смесь нагревают до 0°C и перемешивают в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляют по каплям диметилформамид (0,20 мл) при -78°C и смесь перемешивают в течение 30 минут при 0°C. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат=20:1→5:1), получая соединение настоящего изобретения (165 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,34 (гексан:этилацетат=3:1).

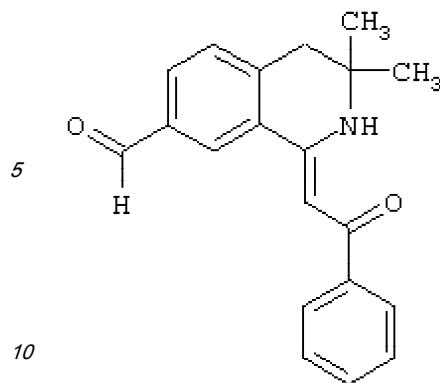
ЯМР (CDCl₃): δ 11,75 (ш, 1H), 10,07 (с, 1H), 8,01-7,94 (м, 3H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 3H), 6,38 (с, 1H), 2,99 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Примеры 13(1)-13(16)

По такой же методике, как описано в примере 13, используя соединения, полученные в примере 11(7), примере 11(70), примере 11(81), примере 12(26), примере 11(119), примере 11(153), примере 11(154), примере 11(156), примере 11(168), примере 11(170), примере 11(181), примере 11(184), примере 11(188), примере 11(189), примере 11(193) или примере 11(194), вместо соединения, полученного в примере 12, получают соединения, имеющие следующие физические данные.

Пример 13(1)

(Z)-2-(7-Формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

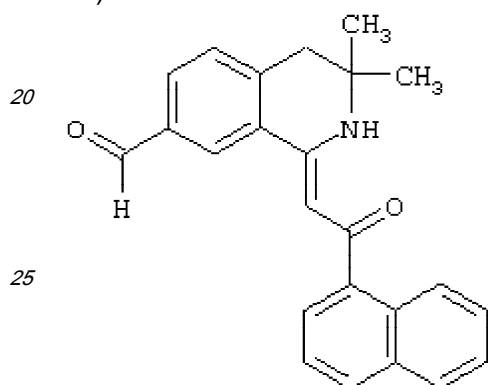


ТСХ: Rf 0,24 (гексак:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (ш, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,34 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,99-7,93 (м, 3H), 7,49-7,40 (м, 4H), 6,42 (с, 1H), 2,99 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

15 Пример 13(2)

(Z)-2-(7-Формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-1-ил)этан-1-он

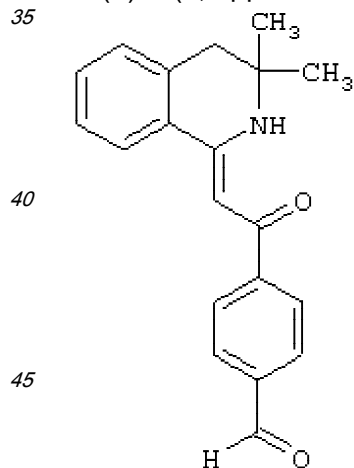


ТСХ: Rf 0,31 (этилацетат:гексан=1:3).

30 ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (ш, 1H), 10,00 (с, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,95-7,85 (м, 3H), 7,72 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,55-7,45 (м, 3H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,04 (с, 2H), 1,44 (с, 6H).

35 Пример 13(3)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-формилфенил)этан-1-он



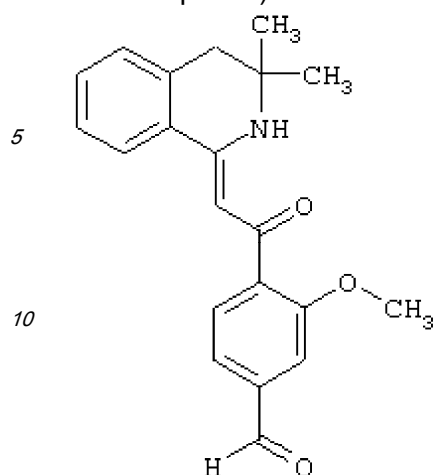
ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=3:1).

50 ЯМР (CDCl₃): δ 11,99 (ш, 1H), 10,08 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,95 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,84 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,24 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 13(4)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-формил-2-

метоксифенил)этан-1-он

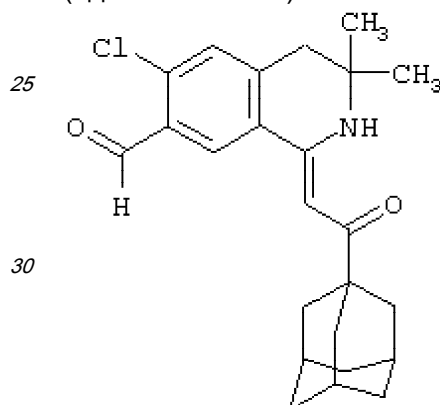


15 TCX: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (ш, 1H), 10,02 (с, 1H), 7,79 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

20 Пример 13(5)

(Z)-2-(6-Хлор-7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

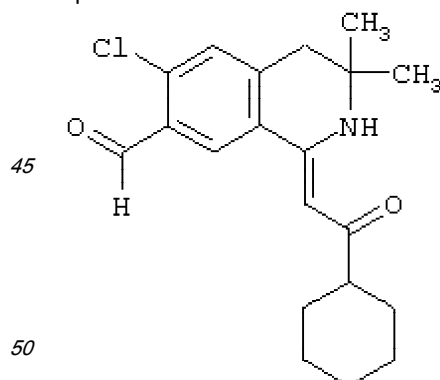


35 TCX: Rf 0,28 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,43 (ш, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,06 (м, 3H), 1,90 (м, 6H), 1,76 (м, 6H), 1,30 (с, 6H).

Пример 13(6)

(Z)-2-(6-Хлор-7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



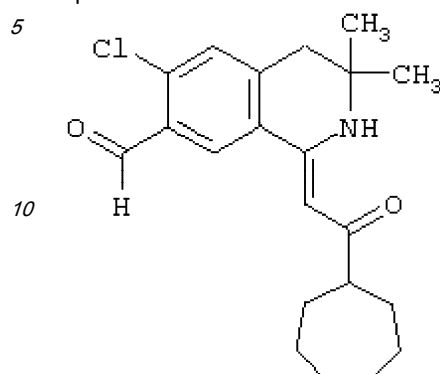
TCX: Rf 0,36 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,19 (ш, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,70 (с,

1H), 2,87 (с, 2H), 2,35 (м, 1H), 1,90-1,20 (м, 10H), 1,30 (с, 6H).

Пример 13(7)

(Z)-2-(6-Хлор-7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



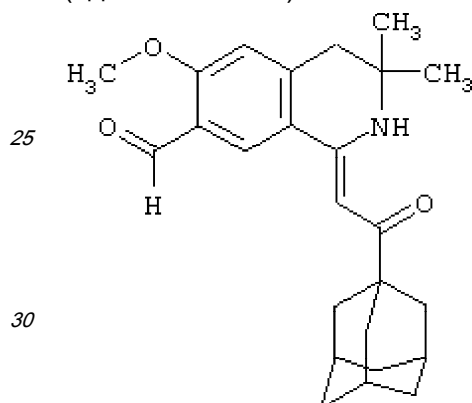
15

ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,11 (ш, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,48 (м, 1H), 1,95-1,40 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 13(8)

(Z)-2-(7-Формил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



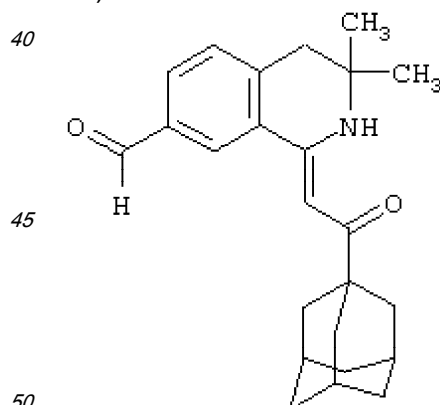
35

ТСХ: Rf 0,22 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,52 (ш, 1H), 10,45 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,87 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,30 (с, 6H).

Пример 13(9)

(Z)-2-(7-Формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



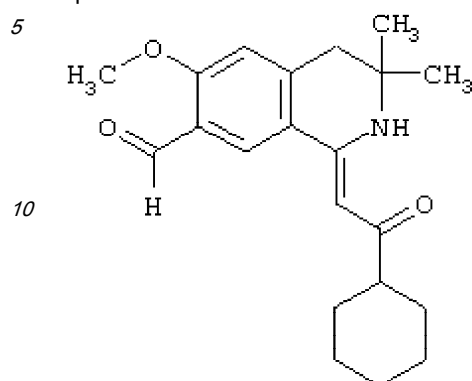
ТСХ: Rf 0,64 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,49 (шс, 1H), 10,06 (с, 1H), 8,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,11-2,04 (м,

3H), 1,94-1,90 (м, 6H), 1,78-1,73 (м, 6H), 1,31 (с, 6H).

Пример 13(10)

(Z)-2-(7-Формил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

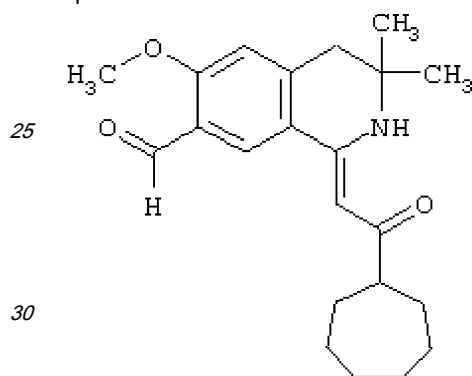


ТСХ: Rf 0,10 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (ш, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,87 (с, 2H), 2,31 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 4H), 1,70 (м, 1H), 1,56-1,20 (м, 11H).

Пример 13(11)

(Z)-2-(7-Формил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

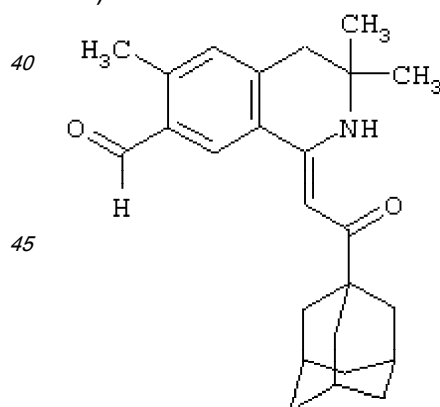


ТСХ: Rf 0,21 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,20 (ш, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,87 (с, 2H), 2,47 (м, 1H), 1,94-1,45 (м, 12H), 1,30 (с, 6H).

Пример 13(12)

(Z)-2-(7-Формил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

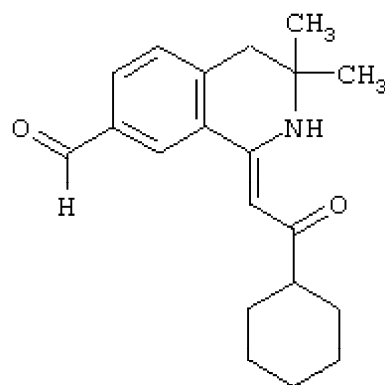


ТСХ: Rf 0,20 (гексан:этилацетат=6:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,48 (ш, 1H), 10,31 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,84 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,07-2,06 (ш, 3H), 1,93-1,92 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,30 (с, 6H).

Пример 13(13)

(Z)-2-(7-Формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

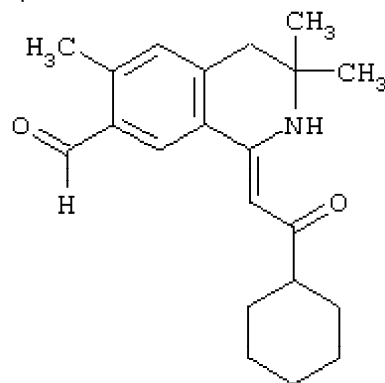


ТСХ: Rf 0,19 (гексан:этилацетат=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (шс, 1H), 10,04 (с, 1H), 8,22 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,34 (тт, J=11,7, 3,3 Гц, 1H), 1,94-1,66 (м, 5H), 1,58-1,24 (м, 11H).

Пример 13(14)

(Z)-2-(7-Формил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

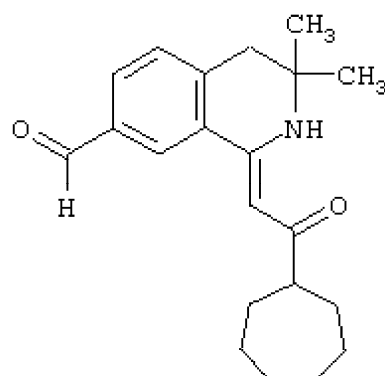


ТСХ: Rf 0,27 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,26 (ш, 1H), 10,29 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,09 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,33 (м, 1H), 1,90-1,27 (м, 16H).

Пример 13(15)

(Z)-2-(7-Формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

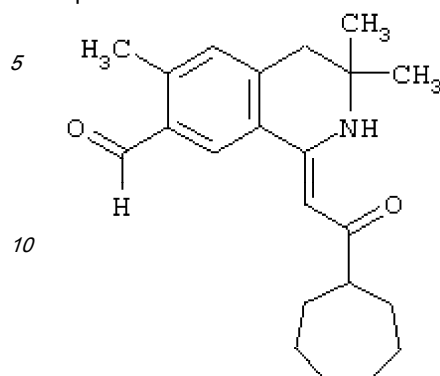


ТСХ: Rf 0,41 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,19 (шс, 1H), 10,05 (с, 1H), 8,21 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,70 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 2,51 (тт, J=9,9, 3,9 Гц, 1H), 1,98-1,46 (м, 12H), 1,31 (с, 6H).

Пример 13(16)

(Z)-2-(7-Формил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

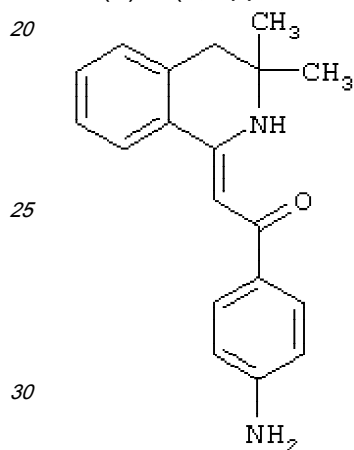


ТСХ: Rf 0,26 (гексан:тилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,18 (ш, 1H), 10,29 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,70 (с, 3H), 2,50 (м, 1H), 1,98-1,54 (м, 12H), 1,30 (с, 6H).

Пример 14

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-аминофенил)этан-1-он



К суспензии соединения, полученного в примере 11(54) (312 мг), в уксусной кислоте (10 мл) добавляют железный порошок (1,35 г) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение 40 минут при 70°C. Реакционной смеси дают охладиться, добавляют лед и 1 н. хлористоводородную кислоту и смесь фильтруют через целит, Фильтрат отделяют. Органический слой экстрагируют 2 н. хлористоводородной кислотой. Объединенный водный слой подщелачивают 5 н. водным раствором гидроксида натрия и экстрагируют трет-бутилметилловым эфиром. Экстракт промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют, получая соединение настоящего изобретения (229 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,15 (гексан:этилацетат=2:1).

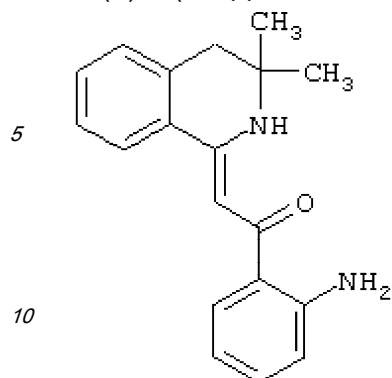
ЯМР (CDCl₃): δ 11,67 (ш, 1H), 7,86-7,81 (м, 3H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,33 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7, 5 Гц, 1H), 6,71-6,67 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 4,02-3,84 (ш, 2H), 2,88 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Примеры 14(1)-14(15)

По такой же методике, как описано в примере 14, используя соединения, полученные в примере 11(52), примере 11(53), примере 11(100), примерах 11(126)-11(130), примере 11(150), примере 11(157), примере 11(195), примере 11(172) или примерах 11(175)-11(177), вместо соединения, полученного в примере 11(54), получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 14(1)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-аминофенил)этан-1-он

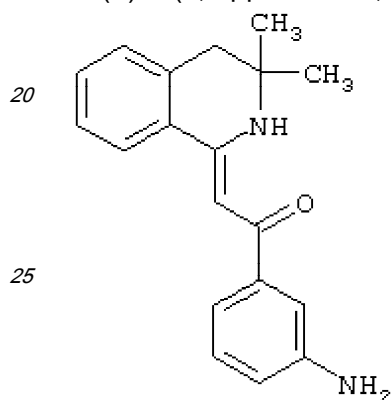


ТСХ: Rf 0,14 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 8,43 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,48-7,32 (м, 5H),
15 6,35 (с, 1H), 2,82 (ш, 2H), 1,43 (с, 6H).

Пример 14(2)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-аминофенил)этан-1-он

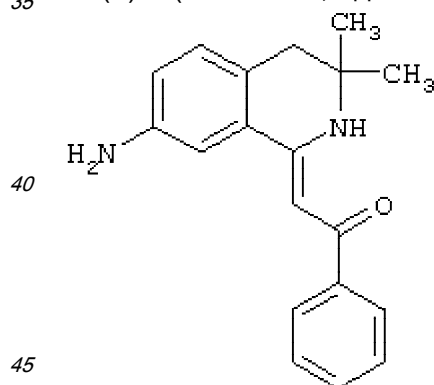


30 ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,80 (ш, 1H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,36-
7,27 (м, 3H), 7,24-7,19 (м, 2H), 6,78 (ддд, J=8,0, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H),
3,79 (ш, 2H), 2,90 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 14(3)

35 (Z)-2-(7-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

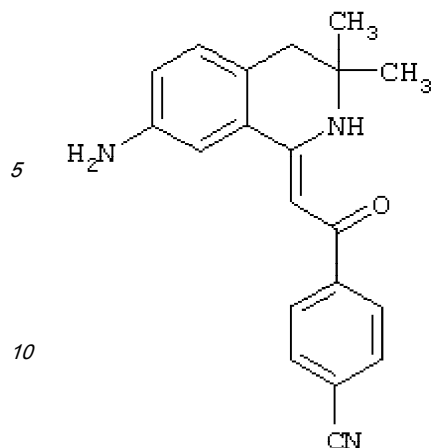


ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,81 (шс, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,14 (д, J=
2,7 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,77 (дд, J=7,8, 2,7 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,74
50 (шс, 2H), 2,78 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 14(4)

(Z)-2-(7-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-
цианофенил)этан-1-он

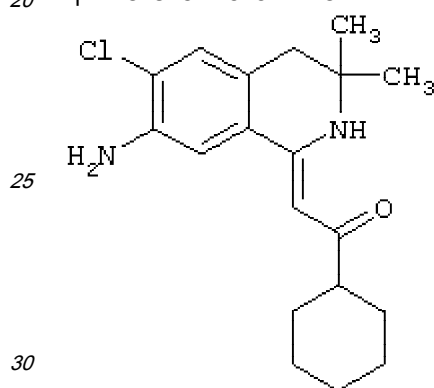


ТСХ: Rf 0,44 (этилацетат:гексан=1:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,93 (ш, 1H), 8,01 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,11 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,80 (дд, J=8,0, 2,5 Гц, 1H), 6,18 (с, 1H), 3,77 (ш, 2H), 2,79 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 14(5)

20 (Z)-2-(7-Амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

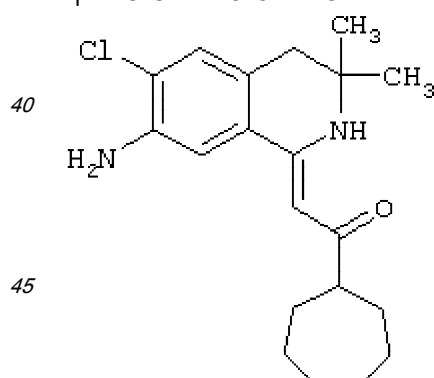


ТСХ: Rf 0,58 (этилацетат:гексан=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,26 (ш, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,06 (ш, 2H), 2,69 (с, 2H), 2,27 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 10H), 1,27 (с, 6H).

35 Пример 14(6)

(Z)-2-(7-Амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



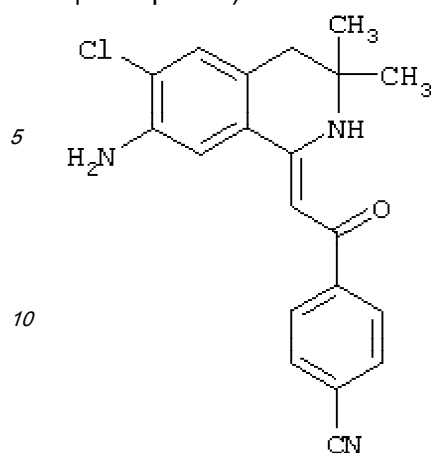
ТСХ: Rf 0,63 (этилацетат:гексан=1:2).

50 ЯМР (CDCl₃): δ 11,17 (ш, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 5,47 (с, 1H), 4,06 (ш, 2H), 2,69 (с, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,00-1,40 (м, 12H), 1,27 (с, 6H).

Пример 14(7)

(Z)-2-(7-Амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-

цианофенил)этан-1-он

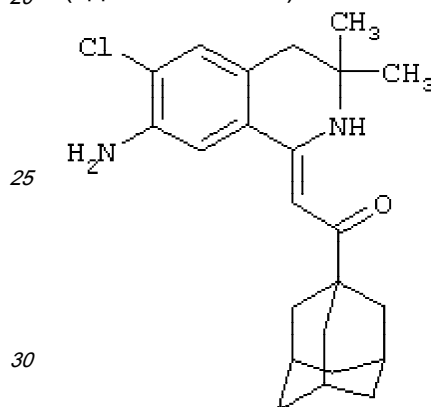


15 TСХ: Rf 0,40 (этилацетат:гексан=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,90 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 4,14 (ш, 2H), 2,78 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 14(8)

(Z)-2-(7-Амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

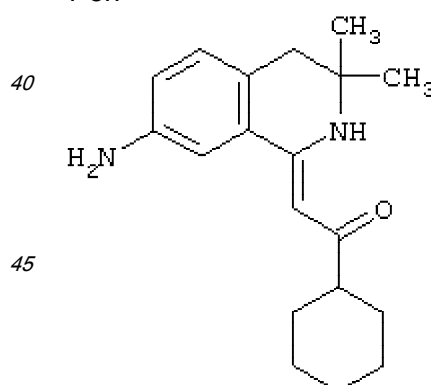


ТСХ: Rf 0,68 (этилацетат:гексан=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,43 (ш, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,08 (ш, 2H), 2,69 (с, 2H), 2,05 (м, 3H), 1,90 (м, 6H), 1,74 (м, 6H), 1,27 (с, 6H).

Пример 14(9)

(Z)-2-(7-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

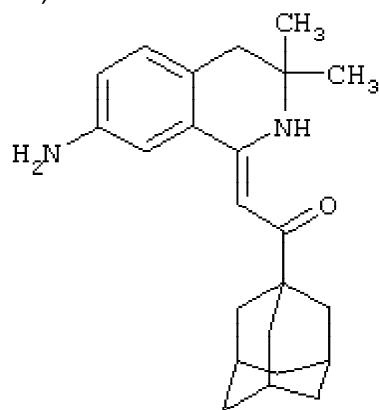


ТСХ: Rf 0,15 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,29 (ш, 1H), 7,02 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=8,0, 2,5 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,69 (ш, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,28 (м, 1H), 1,95-1,20 (м, 10H), 1,27 (с, 6H).

Пример 14(10)

(Z)-2-(7-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

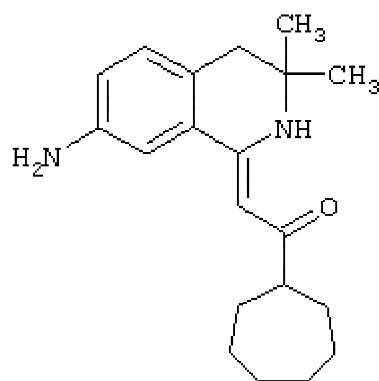


ТСХ: Rf 0,57 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,46 (шс, 1H), 7,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,72 (шс, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,05 (шс, 3H), 1,93-1,89 (м, 6H), 1,77-1,72 (м, 6H), 1,27 (с, 6H).

Пример 14(11)

(Z)-2-(7-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

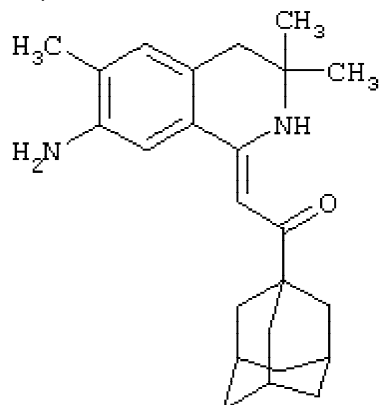


ТСХ: Rf 0,57 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,20 (шс, 1H), 7,02 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,95 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=7,8, 2,4 Гц, 1H), 5,51 (с, 1H), 3,69 (шс, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,44 (м, 1H), 1,97-1,42 (м, 12H), 1,27 (с, 6H).

Пример 14(12)

(Z)-2-(7-Амино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

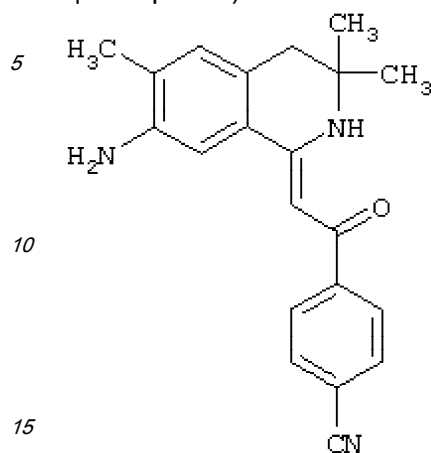


ТСХ: Rf 0,21 (этилацетат:гексан=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,45 (ш, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 3,66 (ш, 2H), 2,69 (с, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,05 (ш, 3H), 1,92-1,91 (ш, 6H), 1,75-1,74 (ш, 6H), 1,27 (с, 6H).

Пример 14(13)

(Z)-2-(7-Амино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

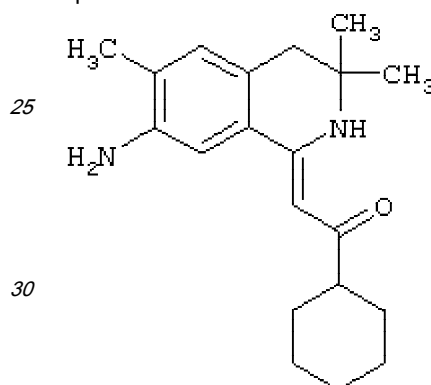


ТСХ: Rf 0,31 (гексан:этилацетат=3:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,91 (ш, 1H), 8,01 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,09 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,17 (с, 1H), 3,71 (ш, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

Пример 14(14)

(Z)-2-(7-Амино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

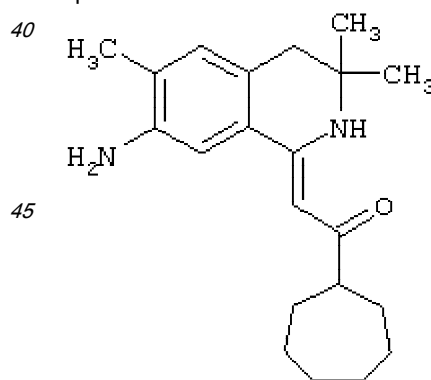


ТСХ: Rf 0,37 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,28 (шс, 1H), 7,01 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 3,62 (шс, 2H), 2,69 (с, 2H), 2,27 (тт, J=12,0, 3,3 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,92-1,18 (м, 16H).

Пример 14(15)

(Z)-2-(7-Амино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

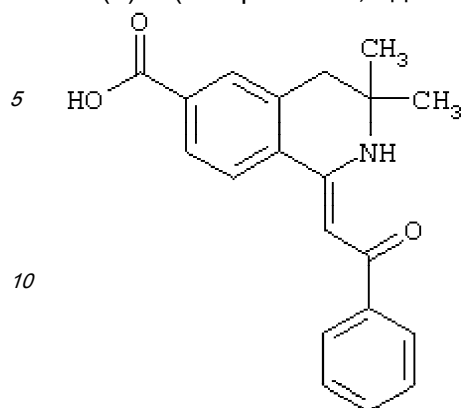


ТСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,19 (шс, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,49 (с, 1H), 3,62 (шс, 2H), 2,69 (с, 2H), 2,43 (тт, J=9,9, 3,6 Гц, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,96-1,42 (м, 12H), 1,27 (с, 6H).

Пример 15

(Z)-2-(6-Карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



15 К раствору соединения, полученного в примере 12 (356 мг), в эфире (10 мл) добавляют трет-бутиллитий (2,2 мл; 1,5 М раствор в пентане) при -78°C и спустя 5 минут через смесь барботируют газообразный диоксид углерода. Реакционной смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры, добавляют воду и этилацетат и смесь разделяют. Органический слой экстрагируют водой. Объединенный водный слой подвергают

20 азеотропной перегонке с этанолом. К полученному твердому веществу добавляют этанол, фильтруют и фильтрат концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1), получая соединение настоящего изобретения (19 мг), имеющее следующие физические данные.

TCX: Rf 0,25 (гексан:этилацетат=1:1).

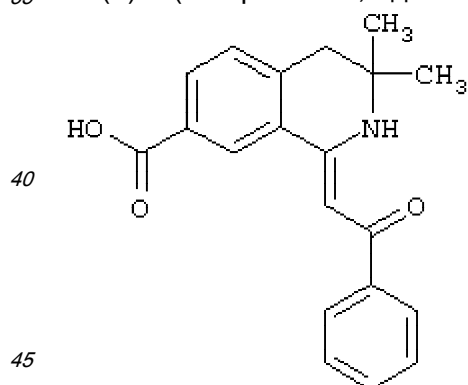
25 ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (ш, 1H), 8,06 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,97-7,92 (м, 4H), 7,49-7,42 (м, 3H), 6,38 (с, 1H), 2,98 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Примеры 15(1)-15(4)

30 По такой же методике, как описано в примере 15, используя соединения, полученные в примере 11(7), примере 11(168), примере 12(28), примере 12(29), примере 11(188), примере 11(193), примере 11(181), примере 11(156), примере 11(189), примере 11(170), примере 11(184), примере 11(194), примере 12(30) или примере 12(31), вместо соединения, полученного в примере 12, получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 15(1)

35 (Z)-2-(7-Карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

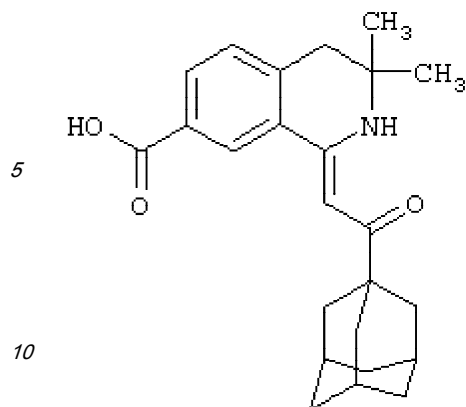


TCX: Rf 0,13 (гексан:этилацетат=1:1).

50 ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (ш, 1H), 8,57 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,00-7,96 (м, 2H), 7,48-7,44 (м, 3H), 7,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 2,99 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Пример 15(2)

(Z)-2-(7-Карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

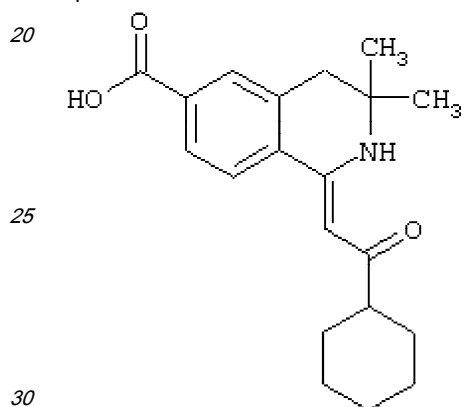


ТСХ: Rf 0,27 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,52 (ш, 1H), 8,45 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H),
 15 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,87 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 2,08 (ш, 3H), 1,93 (ш, 6H), 1,77
 (ш, 6H), 1,31 (с, 6H).

Пример 15(3)

(Z)-2-(6-Карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

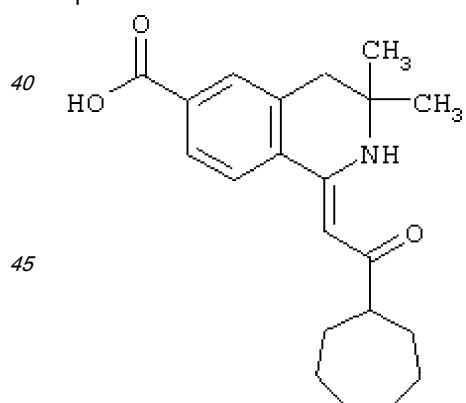


ТСХ: Rf 0,36 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 8,01 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,5 Гц, 1H),
 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,33 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 4H),
 35 1,72 (м, 1H), 1,50-1,20 (м, 11H).

Пример 15(4)

(Z)-2-(6-Карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

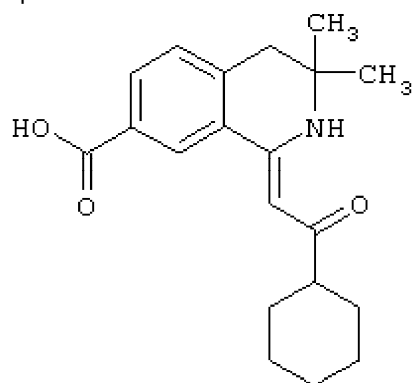


50 ТСХ: Rf 0,39 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,16 (ш, 1H), 8,02 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,92 (д, J=1,5 Гц, 1H),
 7,81 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,50 (м, 1H), 1,97-1,90 (м, 2H),
 1,84-1,45 (м, 10H), 1,31 (с, 6H).

Пример 15(5)

(Z)-2-(7-Карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден.) -1-циклогексилэтан-1-он

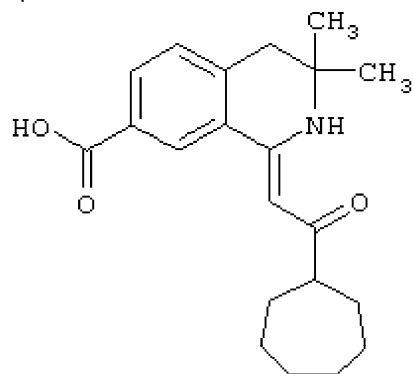


ТСХ: Rf 0,24 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,29 (шс, 1H), 8,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,73 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 2,35 (м, 1H), 1,95-1,65 (м, 5H), 1,54-1,20 (м, 11H).

Пример 15(6)

(Z)-2-(7-Карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

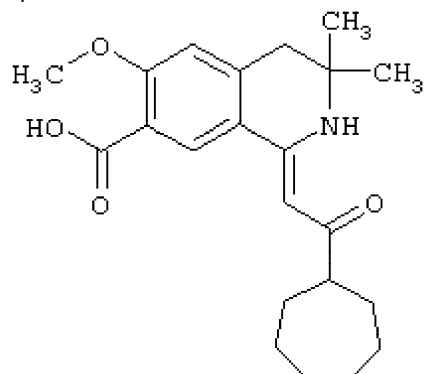


ТСХ: Rf 0,30 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,22 (шс, 1H), 8,45 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 2,52 (тт, J=9,9, 3,6 Гц, 1H), 1,99-1,45 (м, 12H), 1,31 (с, 6H).

Пример 15(7)

(Z)-2-(7-Карбокси-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



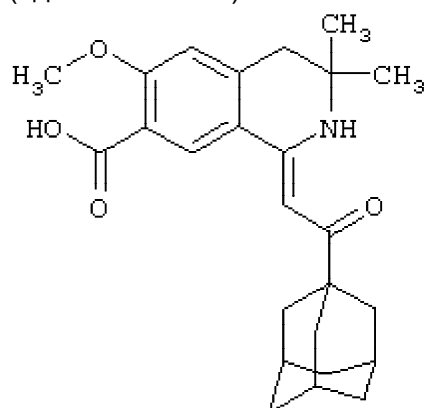
ТСХ: Rf 0,09 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,17 (ш, 1H), 10,40 (ш, 1H), 8,54 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 2,49 (тт, J=10,0, 4,0 Гц, 1H), 1,94-1,87 (м, 2H),

1,83-1,48 (м, 10H), 1,30 (с, 6H).

Пример 15(8)

(Z)-2-(7-Карбокси-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

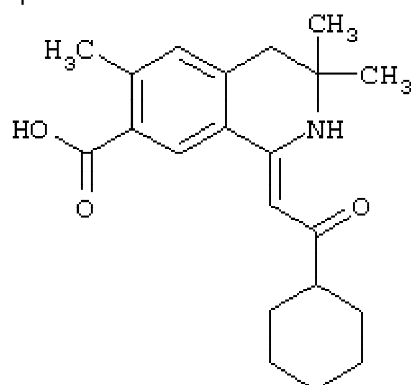


ТСХ: Rf 0,10 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,50 (ш, 1H), 10,40 (ш, 1H), 8,55 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 4,14 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,31 (с, 6H).

Пример 15(9)

(Z)-2-(7-Карбокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

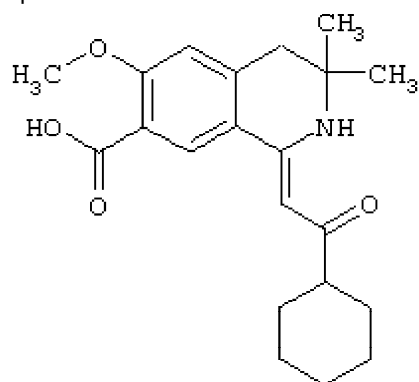


ТСХ: Rf 0,16 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,29 (ш, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,34 (м, 1H), 1,91-1,20 (м, 16H).

Пример 15(10)

(Z)-2-(7-Карбокси-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



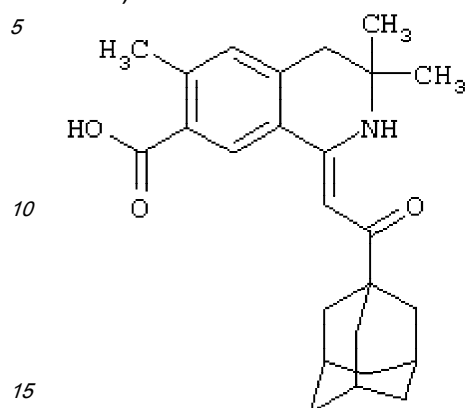
ТСХ: Rf 0,07 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,23 (ш, 1H), 10,40 (ш, 1H), 8,54 (с, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,89 (с, 2H), 2,32 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,89-1,79 (м, 4H),

1,70 (м, 1H), 1,56-1,21 (м, 11H).

Пример 15(11)

(2)-2-(7-Карбокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

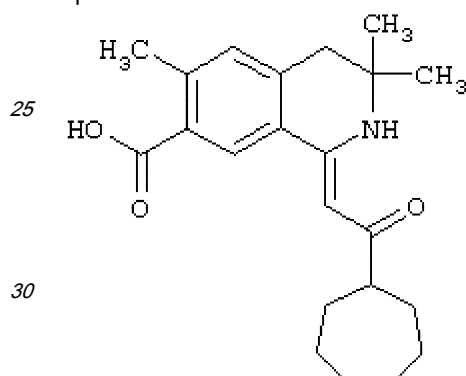


ТСХ: Rf 0,25 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,51 (ш, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,83 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,07-2,05 (ш, 3H), 1,93-1,92 (ш, 6H), 1,76-1,75 (ш, 6H), 1,31 (с, 6H).

Пример 15(12)

(Z)-2-(7-Карбокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

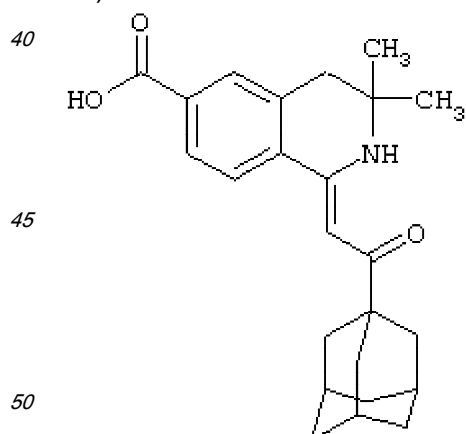


ТСХ: Rf 0,13 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,22 (ш, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,50 (м, 1H), 1,98-1,64 (м, 12H), 1,31 (с, 6H).

Пример 15(13)

(Z)-2-(6-Карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



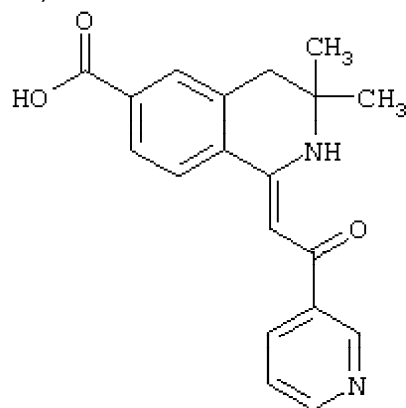
ТСХ: Rf 0,08 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,39 (ш, 1H), 7,99 (ш, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,78 (ш, 1H), 5,82 (с,

1H), 2,86 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 15(14)

(Z)-2-(6-Карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-он



ТСХ: Rf 0,31 (метиленхлорид:метанол=10:1).

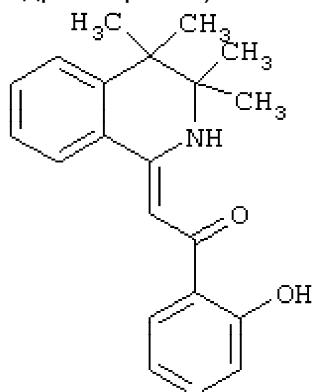
ЯМР (CDCl₃ + несколько капель CD₃OD): δ 9,17 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,67 (дд, J=4,5, 1,5 Гц, 1H), 8,27 (ддд, J=8,5, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,94-7,91 (м, 2H), 7,44 (дд, J=8,5, 4,5 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 2,98 (с, 2H), 1,39 (с, 6H).

Примеры 16-16(6)

По такой же методике, как описано в примере 5, используя соединения, полученные в примере 12(10), примере 11(57), примере 11(2), примере 11(123), примере 11(200), примере 11(64) или примере 11(32), вместо соединения, полученного в примере 1(18), получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 16

(Z)-2-(3,3,4,4-Тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-гидроксифенил)этан-1-он

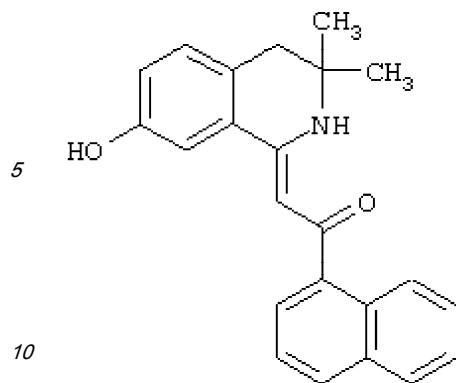


ТСХ: Rf 0,60 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 13,65 (с, 1H), 11,29 (ш, 1H), 7,81 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,44 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 6,94 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 1H), 6,83 (дт, J=1,5, 7,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 1,31 (ш, 12H).

Пример 16(1)

(Z)-2-(7-Гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-1-ил)этан-1-он

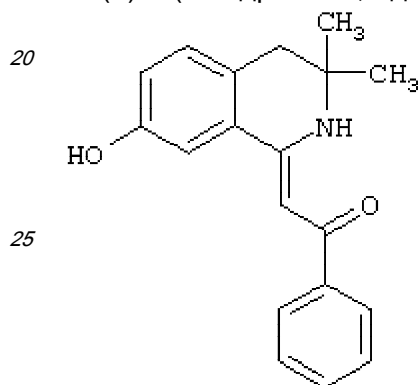


ТСХ: Rf 0,44 (этилацетат:гексан=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,70 (ш, 1H), 8,45 (м, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,62 (дд, J=7,0, 1,0 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 7,38 (дд, J=8,0, 7,0 Гц, 1H), 7,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,00 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,04 (ш, 1H), 5,94 (ш, 1H), 2,79 (с, 2H), 1,34 (с, 6H).

Пример 16(2)

(Z)-2-(7-Гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

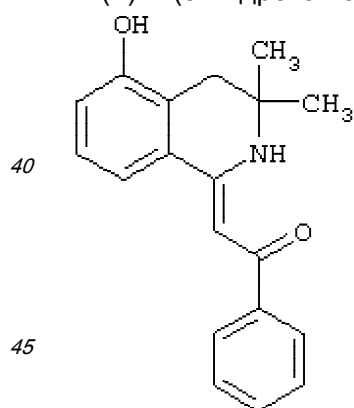


ТСХ: Rf 0,14 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (ш, 1H), 7,91 (м, 2H), 7,50-7,35 (м, 3H), 7,26 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,93 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 2,78 (с, 2H), 1,30 (с, 6H).

Пример 16(3)

(Z)-2-(5-Гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



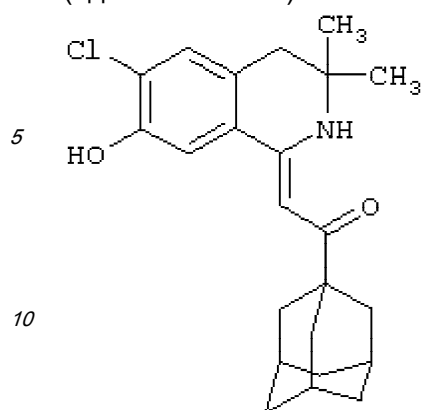
ТСХ: Rf 0,25 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (DMSO-d₆): δ 11,87 (шс, 1H), 9,80 (с, 1H), 7,98-7,93 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,18 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 2,81 (с, 2H), 1,28 (с, 6H).

Пример 16(4)

(Z)-2-(6-Хлор-7-гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

(адамантан-1-ил)этан-1-он

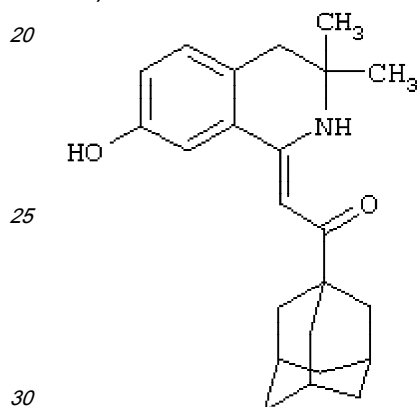


ТСХ: Rf 0,28 (этилацетат:гексан=5:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,38 (ш, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,60 (ш, 1H), 2,73 (с, 2H), 2,04 (м, 3H), 1,89 (м, 6H), 1,73 (м, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 16(5)

(Z)-2-(7-Гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

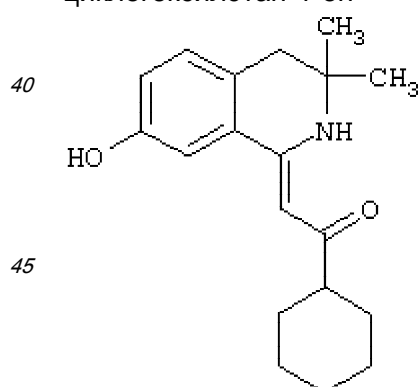


ТСХ: Rf 0,18 (этилацетат:гексан=1:4).

35 ЯМР (CDCl₃): δ 11,42 (ш, 1H), 7,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,88 (дд, J=2,4, 8,1 Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 5,16 (ш, 1H), 2,75 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,91-1,90 (ш, 6H), 1,73 (ш, 6H), 1,27 (с, 6H).

Пример 16(6)

(Z)-2-(7-Гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



ТСХ: Rf 0,13 (этилацетат:гексан=1:4).

50 ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (ш, 1H), 7,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,03 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,89 (дд, J=2,4, 8,1 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 2,75 (с, 2H), 2,28 (м, 1H), 1,92-1,18 (м, 16H).

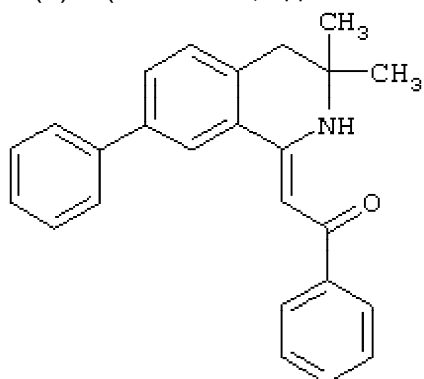
Примеры 17-17(1)

По такой же методике, как описано в примере 9, используя соединение, полученное в

примере 11(7), вместо соединения, полученного в примере 1(68), и бензолбороновую кислоту или вместо нее пиридин-3-илбороновую кислоту получают соединения настоящего изобретения.

Пример 17

(Z)-2-(7-Фенил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

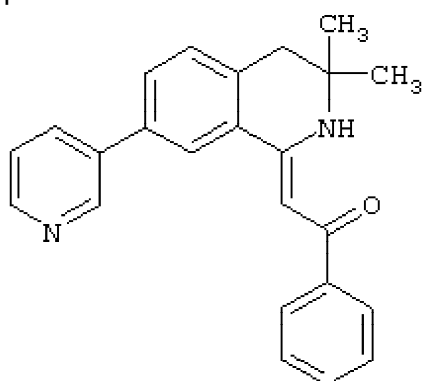


ТСХ: Rf 0,44 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,88 (ш, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,66-7,62 (м, 3H), 7,52-7,40 (м, 6H), 7,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 2,95 (с, 2H), 1,40 (с, 6H).

Пример 17(1)

(Z)-2-(7-(Пиридин-3-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

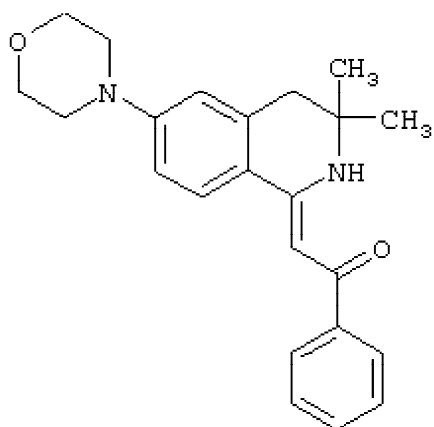


ТСХ: Rf 0,32 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,87 (ш, 1H), 8,90 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,65 (дд, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 8,00-7,91 (м, 4H), 7,64 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 4H), 7,35 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,38 (с, 1H), 2,96 (с, 2H), 1,41 (с, 6H).

Пример 18

(Z)-2-(6-(Морфолин-4-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 12 (180 мг), в толуоле (5 мл) добавляют морфолин (0,060 мл) и трет-бутилат натрия (70,5 мг) и смесь дегазируют. К смеси добавляют дихлорбис(три-о-толилфосфин)палладий(II) (12 мг) и смесь перемешивают в течение 8 часов при 100°C. К реакционной смеси добавляют

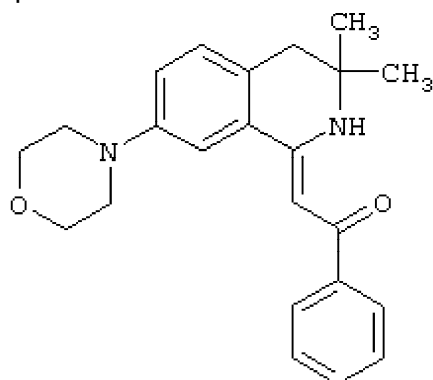
5 дихлорбис(три-о-толилфосфин)палладий(II) (12 мг) и смесь перемешивают в течение 2 часов. Реакционной смеси дают охладиться и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1), получая соединение настоящего изобретения (65 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,30 (гексан:этилацетат=1:1).

10 ЯМР (CDCl₃): δ 11,81 (шс, 1H), 7,98-7,90 (м, 2H), 7,73 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 3H), 6,81 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 6,65 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 3,88 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,29 (т, J=4,8 Гц, 4H), 2,83 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 18(1)

15 (Z)-2-(7-(Морфолин-4-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



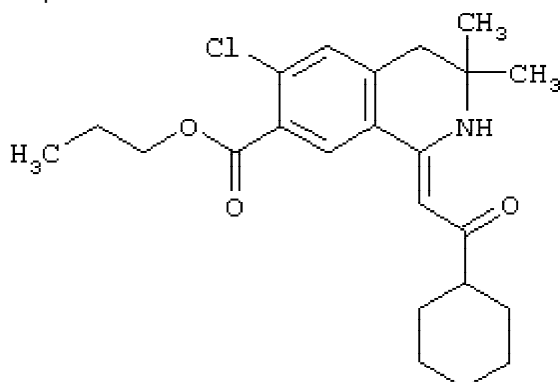
По такой же методике, как описано в примере 18, используя соединение, полученное в примере 11(7), вместо соединения, полученного в примере 12, получают соединение настоящего изобретения, имеющее следующие физические данные.

30 ТСХ: Rf 0,44 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,87 (шс, 1H), 7,97-7,90 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,32 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 3,91 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,21 (т, J=4,8 Гц, 4H), 2,82 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Пример 19

35 (2)-2-(6-Хлор-7-пропоксикарбонил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



К н-пропанолу (5 мл) добавляют соединение, полученное в примере 11(153) (198 мг), дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (35 мг) и триэтиламин (0,14 мл) и в атмосфере

50 монооксида углерода смесь перемешивают на протяжении ночи при 100°C. К реакционной смеси добавляют дихлорбис(трифенилфосфин)палладий(II) (315 мг) и триэтиламин (0,84 мл) и смесь перемешивают на протяжении ночи при 100°C. Реакционную смесь фильтруют через целит. Фильтрат добавляют к воде и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт

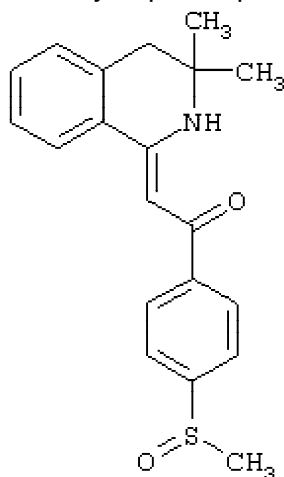
промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:хлороформ=3:2→2:3), получая соединение настоящего изобретения (140 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,31 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,22 (ш, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 4,35 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,32 (м, 1H), 1,90-1,20 (м, 12H), 1,29 (с, 6H), 1,07 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 20

(Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилсульфинилфенил)этан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 11(83) (296 мг), в ацетоне (4 мл) добавляют суспензию оксона (844 мг, название брэнда) в смеси вода/насыщенный водный раствор бикарбоната натрия/ацетон (2 мл/2 мл/2 мл) и перемешивают в течение 45 минут при 0°C. К реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом.

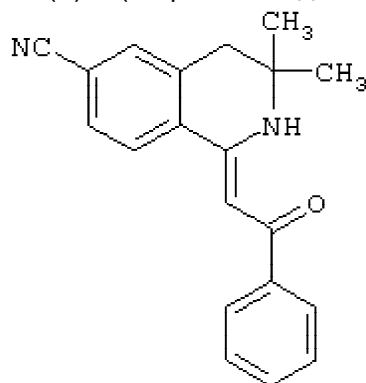
Экстракт промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток грубо очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1→1:2). Продукт далее грубо очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=100:0→100:1). Продукт промывают смесью трет-бутилметилэтер/гексан, получая соединение настоящего изобретения (20 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,07 (гексан:этилацетат=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,91 (ш, 1H), 8,09 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,84 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,46 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 2,76 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).

Пример 21

(Z)-2-(6-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 1(68) (312 мг), в N-метилпирролидоне (3 мл) добавляют цианид меди(I) (448 мг) при комнатной температуре и смесь

перемешивают в течение 19 часов при 180-190°C. Реакционной смеси дают возможность охладиться, добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают последовательно водой и насыщенным водным

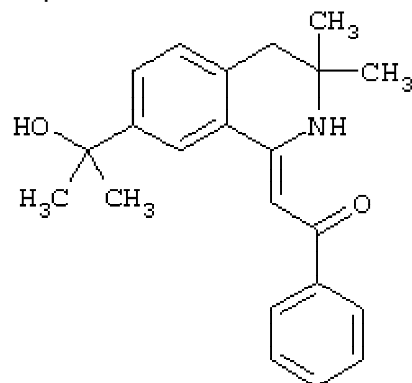
раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=20:1→15:1), получая соединение настоящего изобретения (450 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,43 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,75 (ш, 1H), 7,95-7,91 (м, 3H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,49-7,41 (м, 3H), 6,33 (ш, 1H), 2,94 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 22

(Z)-2-(7-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 11(7) (186 мг), в эфире (4 мл) добавляют по каплям н-бутиллитий (1,4 мл, 1,5 М раствор в гексане) и смесь перемешивают в течение 90 минут при 0°C. К смеси добавляют по каплям ацетон (0,23 мл) и смесь перемешивают в течение 45 минут при 0°C. К реакционной смеси добавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток грубо очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1→25:1) и затем промывают этилацетатом, получая соединение настоящего изобретения (91 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,16 (гексан:этилацетат=3:1).

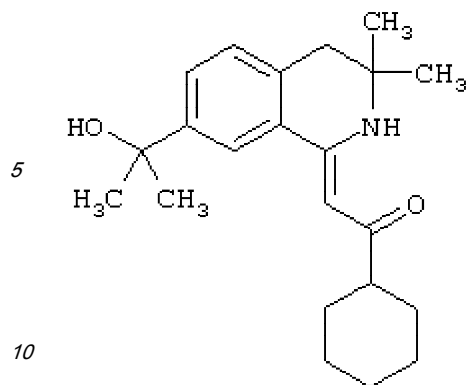
ЯМР (CDCl₃): δ 11,89 (ш, 1H), 7,98-7,94 (м, 3H), 7,53 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 3H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 2,88 (с, 2H), 1,80 (ш, 1H), 1,64 (с, 6H), 1,36 (с, 6H).

Примеры 22(1)-22(2)

По такой же методике, как описано в примере 22, используя соединения, полученные в примере 11(188) или примере 11(168), получают следующие соединения, имеющие следующие физические данные.

Пример 22(1)

(Z)-2-(7-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

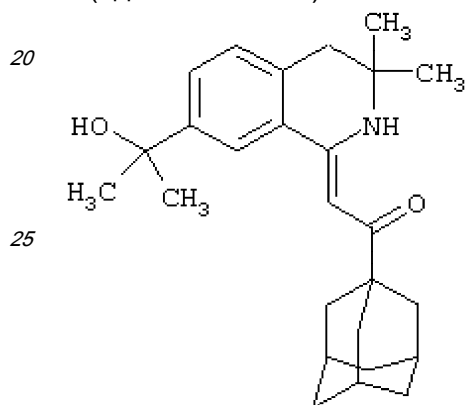


ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,36 (ш, 1H), 7,86 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,32 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,90-1,76 (м, 5H), 1,71-1,20 (м, 18H).

Пример 22(2)

(Z)-2-(7-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

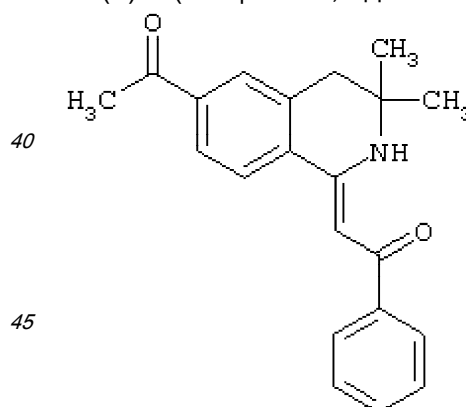


ТСХ: Rf 0,31 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,59 (ш, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 2,81 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,92 (ш, 6H), 1,80 (с, 1H), 1,75 (ш, 6H), 1,63 (с, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 23

(Z)-2-(6-Ацетил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 12 (356 мг), в эфире (10 мл) добавляют по каплям н-бутиллитий (1,8 мл; 1,6 М раствор в гексане), перемешивают в течение 30 минут при 0°C и затем через смесь барботируют диоксид углерода. Реакционную смесь перемешивают в течение 20 минут при 0°C, добавляют по каплям метилмагнийбромид (3,00 мл, 0,9 М раствор в тетрагидрофуране) и смесь перемешивают в течение 2 часов

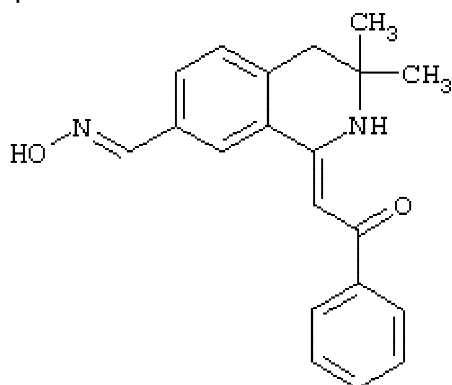
при 0°C. К реакционной смеси добавляют тетрагидрофуран, воду и этилацетат и экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=10:1→3:1), получая соединение настоящего изобретения (84 мг), имеющего следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,27 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,74 (ш, 1H), 7,97-7,93 (м, 2H), 7,91-7,88 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 3H), 6,37 (с, 1H), 2,97 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,37 (с, 6H).

Пример 24

(Z)-2-(7-Гидроксиминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



Соединение, полученное в примере 13(1) (209 мг), растворяют в муравьиной кислоте (4 мл), к раствору добавляют гидрохлорид гидроксиламина (62 мг) и смесь перемешивают в течение 1 часа при 100°C. Реакционной смеси дают возможность охладиться, добавляют к охлажденному льдом 2 н. водному раствору гидроксида натрия и затем экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1), получая соединение настоящего изобретения (84 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,49 (гексан:этилацетат=1:1).

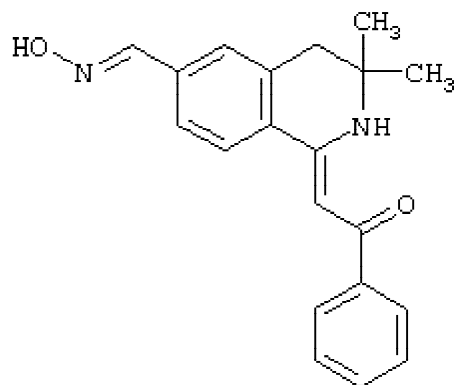
ЯМР (CDCl₃): δ 11,83 (шс, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,03 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,98-7,93 (м, 2H), 7,64 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 3H), 7,41 (шс, 1H), 7,25 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Примеры 24(1)-24(10)

По такой же методике, как описано в примере 24, используя соединения, полученные в примере 13, примере 13(8), примере 13(10), примере 13(9), примере 13(11), примере 13(13), примере 13(12), примере 13(15), примере 13(14) или примере 13(16), вместо соединения, полученного в примере 13(1), получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 24(1)

(Z)-2-(6-Гидроксиминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

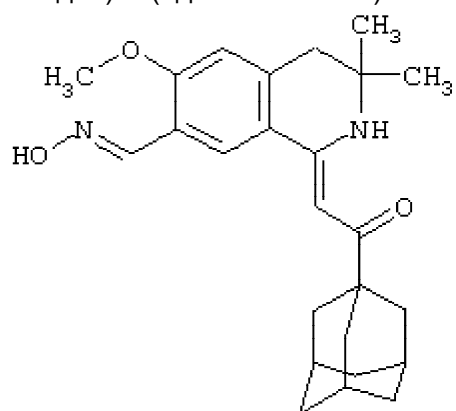


ТСХ: Rf 0,51 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,78 (шс, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,84 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,53 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 4H), 6,34 (с, 1H), 2,92 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 24(2)

(Z)-2-(7-Гидроксиминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

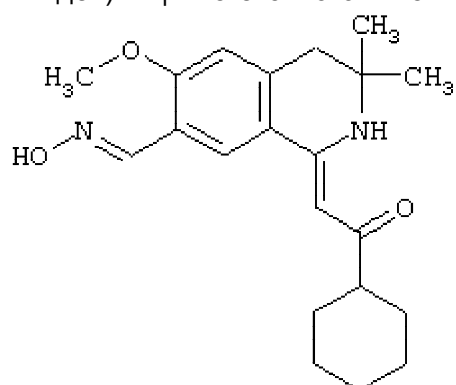


ТСХ: Rf 0,30 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,54 (ш, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,55 (ш, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,82 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,30 (с, 6H).

Пример 24(3)

(Z)-2-(7-Гидроксиминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

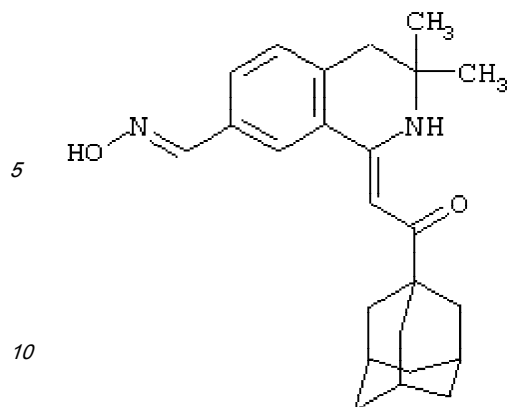


ТСХ: Rf 0,45 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,31 (ш, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,38 (ш, 1H), 6,68 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,83 (с, 2H), 2,29 (м, 1H), 1,88-1,79 (м, 4H), 1,70-1,20 (м, 12H).

Пример 24(4)

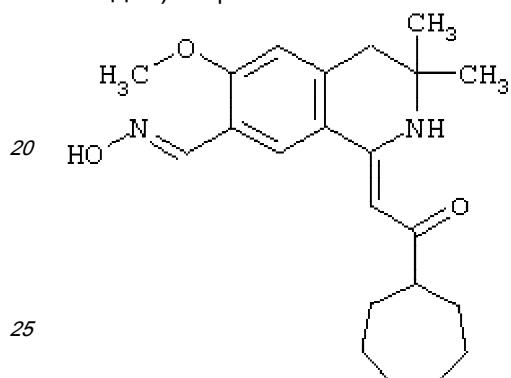
(Z)-2-(7-Гидроксиминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



ТСХ: Rf 0,16 (гексан:этилацетат=4:1).

Пример 24(5)

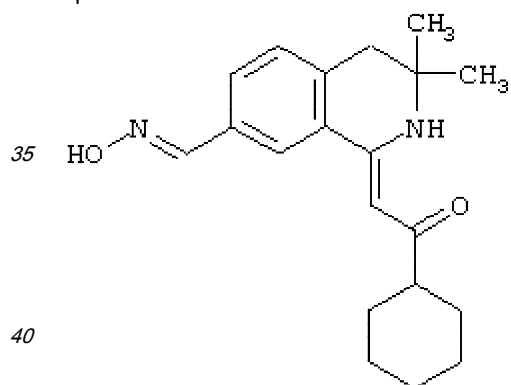
15 (Z)-2-(7-Гидроксиминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



ТСХ: Rf 0,57 (гексан:этилацетат=1:1).

Пример 24(6)

30 (Z)-2-(7-Гидроксиминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

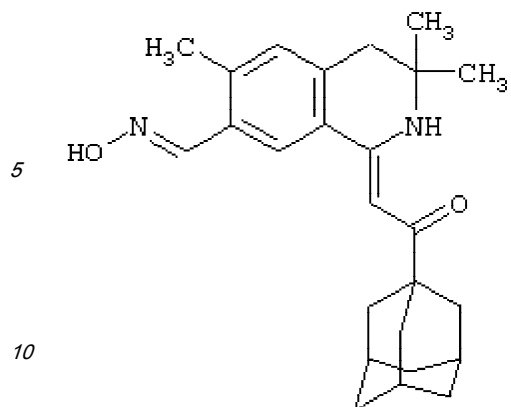


ТСХ: Rf 0,34 (гексан:этилацетат=2:1).

Пример 24(7)

45 (Z)-2-(7-Гидроксиминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

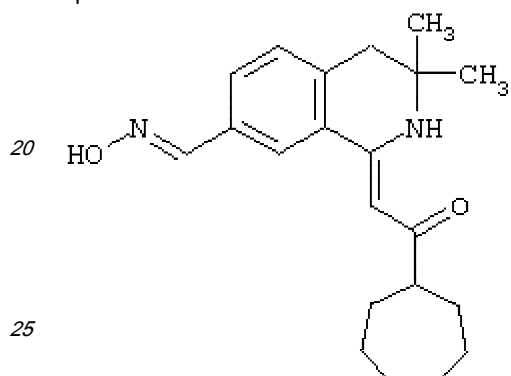
50



ТСХ: Rf 0,56 (гексан:этилацетат=3:1).

Пример 24(8)

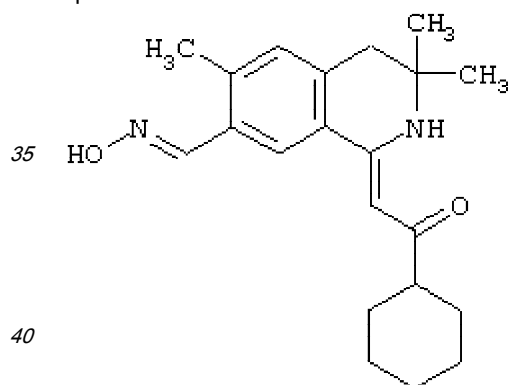
15 (Z)-2-(7-Гидроксиминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



ТСХ: Rf 0,31 (гексан:этилацетат=2:1).

Пример 24(9)

30 (Z)-2-(7-Гидроксиминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

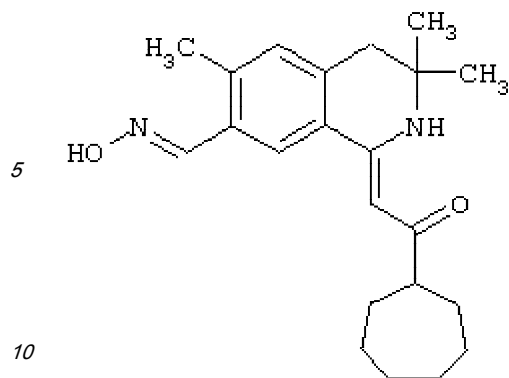


ТСХ: Rf 0,47 (гексан:этилацетат=3:1).

Пример 24(10)

45 (Z)-2-(7-Гидроксиминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

50

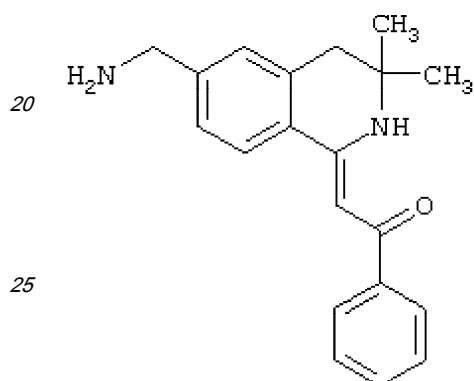


ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,22 (ш, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,50-2,44 (м, 4H), 1,96-1,42 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

15 Пример 25

(Z)-2-(6-Аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К соединению, полученному в примере 24(1) (360 мг), добавляют этанол (16 мл) и 50% водный раствор уксусной кислоты (4 мл), добавляют 10% палладий на угле (30 мг) и в атмосфере водорода смесь энергично перемешивают в течение 7 часов. Реакционную смесь фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют и подвергают азеотропной перегонке с этанолом. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ:метанол=19:1→4:1), получая соединение настоящего изобретения (240 мг),

35 имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,22 (хлороформ:метанол=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (шс, 1H), 7,97-7,91 (м, 2H), 7,79 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 3H), 7,28 (шд, J=7,8 Гц, 1H), 7,18 (шс, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,93 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

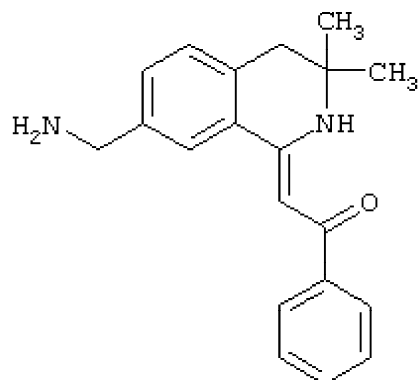
40 Примеры 25(1)-25(10)

По такой же методике, как описано в примере 25, используя соединения, полученные в примере 24, примерах 24(2)-24(5), примере 24(7), примере 24(6) или примерах 24(8)-24(10), вместо соединения, полученного в примере 24(1), получают следующие соединения настоящего изобретения.

45 Пример 25(1)

(Z)-2-(7-Аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

50

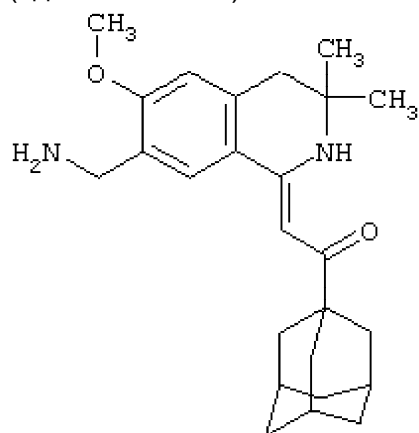


ТСХ: Rf 0,15 (гексан:этилацетат:изопропиламин=10:2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,86 (ш, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,46-7,38 (м, 4H), 7,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 25(2)

(Z)-2-(7-Аминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



30

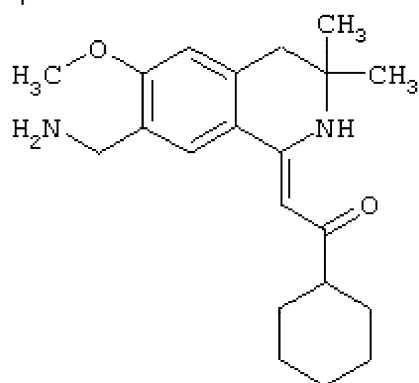
ТСХ: Rf 0,16 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,52 (ш, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,92 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 25(3)

35

(Z)-2-(7-Аминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



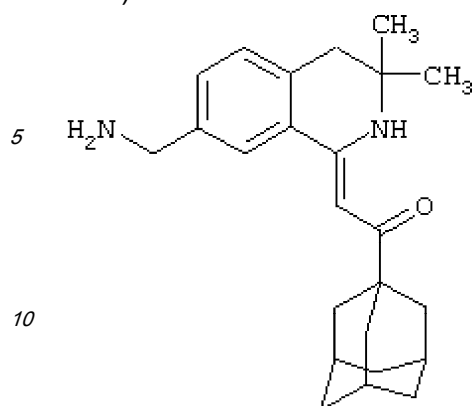
ТСХ: Rf 0,10 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,31 (ш, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 2,81 (с, 2H), 2,29 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,90-1,79 (м, 4H), 1,70-1,16 (м, 12H).

Пример 25(4)

(Z)-2-(7-Аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-

1-ил)этан-1-он

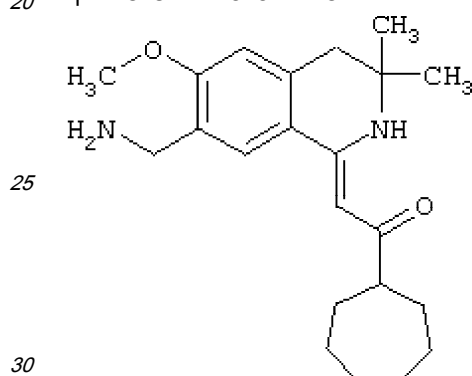


ТСХ: Rf 0,27 (хлороформ:метанол=9:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,53 (шс, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,35 (шд, J=7,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,09-2,02 (м, 3H), 1,94-1,90 (м, 6H), 1,77-1,72 (м, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 25(5)

20 (Z)-2-(7-Аминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

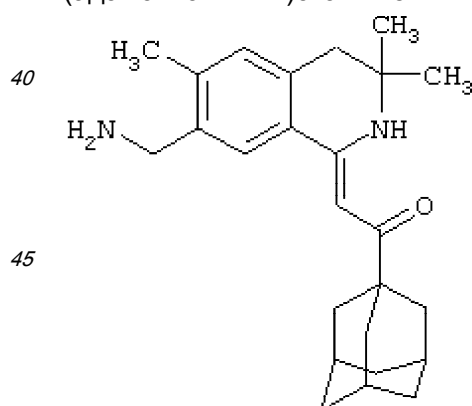


ТСХ: Rf 0,25 (хлороформ:метанол=10:1).

35 ЯМР (CDCl₃): δ 11,23 (ш, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,45 (тт, J=10,0, 4,0 Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 2H), 1,83-1,46 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 25(6)

40 (Z)-2-(7-Аминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

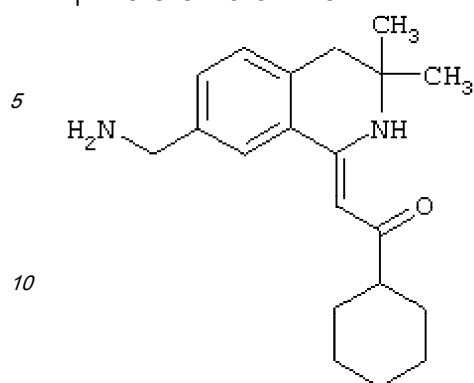


ТСХ: Rf 0,28 (гексан:этилацетат:изопропиламин=10:1:0,5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,52 (ш, 1H), 7,63 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,06 (ш, 3H), 1,93-1,92 (ш, 6H), 1,76-1,75 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 25(7)

(Z)-2-(7-Аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

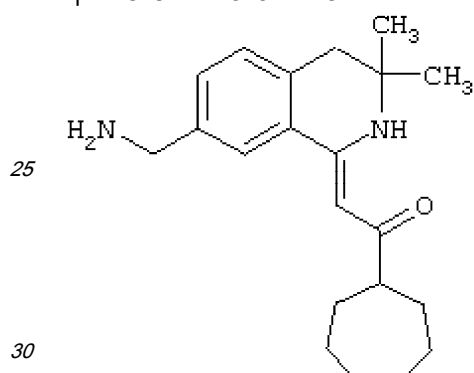


ТСХ: Rf 0,23 (хлороформ:метанол=9:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,32 (шс, 1H), 7,66 (шс, 1H), 7,34 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,65 (с, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,31 (тт, J=12,0, 3,3 Гц, 1H), 1,93-1,18 (м, 16H).

Пример 25(8)

20 (Z)-2-(7-Аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

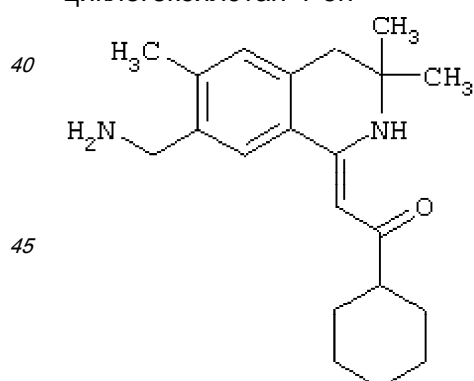


ТСХ: Rf 0,28 (хлороформ:метанол=9:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,24 (шс, 1H), 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,92 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,48 (тт, J=9,9, 3,3 Гц, 1H), 1,97-1,43 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 25(9)

40 (Z)-2-(7-Аминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

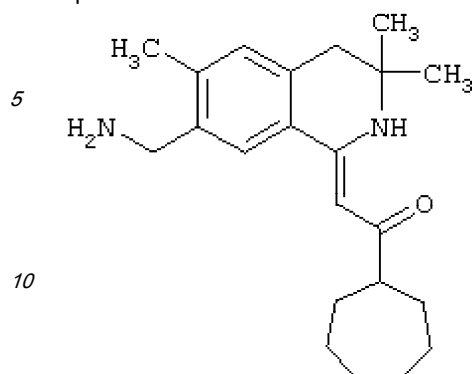


ТСХ: Rf 0,17 (гексан:этилацетат:изопропиламин=10:1:0,5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,31 (ш, 1H), 7,65 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 1,86 (м, 4H), 1,68 (м, 1H), 1,50-1,28 (м, 11H).

Пример 25(10)

(Z)-2-(7-Аминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

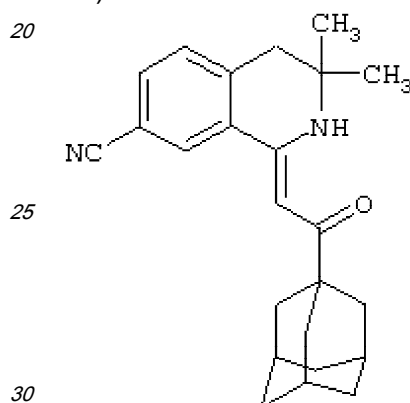


ТСХ: Rf 0,49 (гексан:этилацетат:изопропиламин=10:1:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,23 (ш, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,96-1,46 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 26

(Z)-2-(7-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



Соединение, полученное в примере 24(4) (214 мг), в смеси с метиленхлоридом (6 мл) охлаждают до -78°C, добавляют безводную трифторметансульфоновую кислоту (0,11 мл) и триэтиламин (0,11 мл) и смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток грубо очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1). Продукт растворяют в смеси этанола (6 мл) и тетрагидрофурана (3 мл), добавляют борогидрид натрия (75 мг) и смесь перемешивают на протяжении ночи. К реакционной смеси добавляют воду и смесь экстрагируют метиленхлоридом. Экстракт сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1), получая соединение настоящего изобретения (52 мг), имеющее следующие физические данные.

45 ТСХ: Rf 0,23 (гексан:этилацетат=4:1).

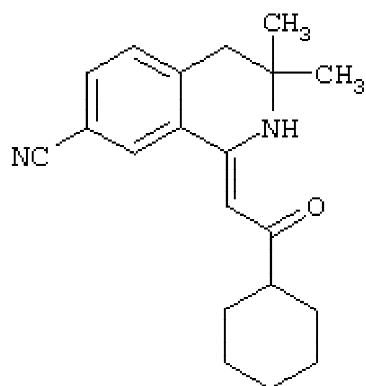
ЯМР (CDCl₃): δ 11,36 (шс, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,65 (дд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,30 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,12-2,04 (м, 3H), 1,93-1,88 (м, 6H), 1,78-1,73 (м, 6H), 1,30 (с, 6H).

Примеры 26(1)-26(2)

50 По такой же методике, как описано в примере 26, используя соединения, полученные в примере 24(6) или примере 24(8), вместо соединения, полученного в примере 24(4), получают следующие соединения.

Пример 26(1)

(Z)-2-(7-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

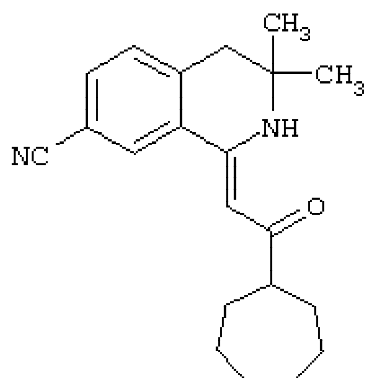


ТСХ: Rf 0,36 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,21 (шс, 1H), 7,99 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,33 (тт, J=11,4, 3,6 Гц, 1H), 1,94-1,66 (м, 5H), 1,52-1,18 (м, 11H).

Пример 26(2)

(Z)-2-(7-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

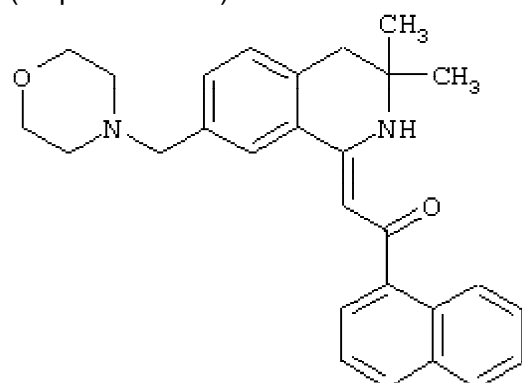


ТСХ: Rf 0,42 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,12 (шс, 1H), 7,98 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,50 (тт, J=9,9, 3,9 Гц, 1H), 1,97-1,43 (м, 12H), 1,30 (с, 6H).

Пример 27

(Z)-2-(7-(Морфолинил-4-ил)метил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-1-ил)этан-1-он



К тетрагидрофурану (5 мл) добавляют соединение, полученное в примере 13(2) (206 мг), по каплям добавляют морфолин (0,065 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют триацетоксиборогидрид натрия (167 мг) и смесь перемешивают в течение 3

часов. К реакционной смеси добавляют триацетоксиборогидрид натрия (30 мг) и смесь перемешивают в течение 1 часа. Реакционную смесь добавляют к холодному насыщенному водному раствору бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида

натрия, сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной

хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1→2:3), получая соединение

настоящего изобретения (205 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,17 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,80 (ш, 1H), 8,47 (м, 1H), 7,90-7,85 (м, 2H), 7,70 (дд, J=7,0, 1,0

Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,55-7,45 (м, 3H), 7,40 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,08 (с, 1H), 3,68 (т, J=7,5 Гц, 4H), 3,47 (с, 2H), 2,92 (с, 2H), 2,41 (т, J=7,5 Гц, 4H), 1,41 (с, 6H).

Примеры 27(1)-27(27)

По такой же методике, как описано в примере 27, используя соединения, полученные в

примере 13(1), примере 13, примере 13(8), примере 13(9), примере 13(11), примере

11(119), примере 13(12), примере 13(5), примере 13(13), примере 13(7), примере

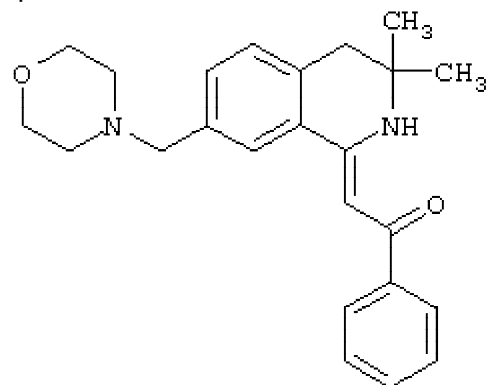
13(14), примере 13(15), примере 13(14), примере 13(6) или примере 13(16), вместо

соединения, полученного в примере 13(2), и морфолин или соответствующее производное

амин получают следующие соединения.

Пример 27(1)

(Z)-2-(7-(Морфолин-4-ил)метил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

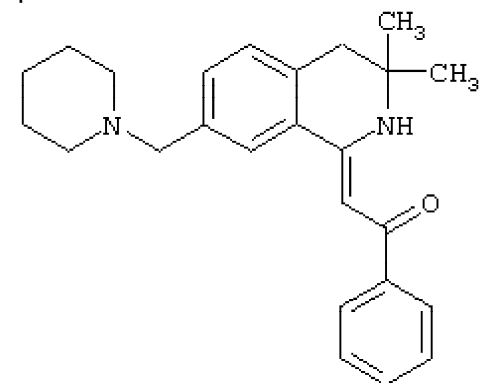


ТСХ: Rf 0,32 (гексан:этилацетат=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,87 (шс, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,75 (шс, 1H), 7,48-7,39 (м, 4H), 7,17 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,33 (с, 1H), 3,74 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,55 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,48 (т, J=4,8 Гц, 4H), 1,36 (с, 6H).

Пример 27(2)

(Z)-2-(7-(Пиперидин-1-ил)метил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



ТСХ: Rf 0,49 (хлороформ:метанол=9:1).

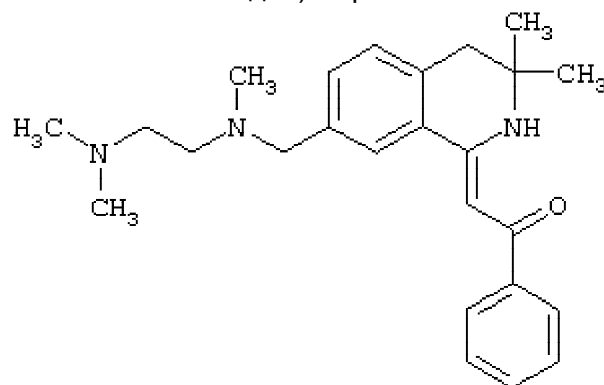
ЯМР (CDCl₃): δ 11,87 (шс, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,74 (шс, 1H), 7,48-7,39 (м, 4H),

7,16 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,41 (шс, 4H), 1,60 (квинтет, J=5,4 Гц, 4H), 1,46 (м, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 27(3)

(Z)-2-(7-(N-Метил-N-(2-диметиламиноэтил)аминометил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-

изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



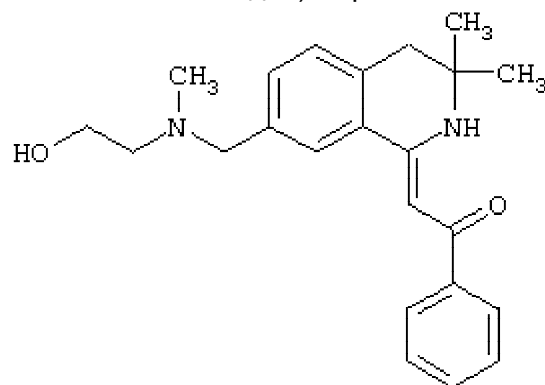
ТСХ: Rf 0,13 (хлороформ:метанол=9:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,87 (шс, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,76 (шс, 1H), 7,47-7,38 (м, 4H), 7,16 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,57 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,55-2,44 (м, 4H), 2,28 (с, 3H), 2,23 (с, 6H), 1,36 (с, 6H).

Пример 27(4)

(Z)-2-(7-(N-(2-Гидроксиэтил)-N-метиламинометил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-

изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

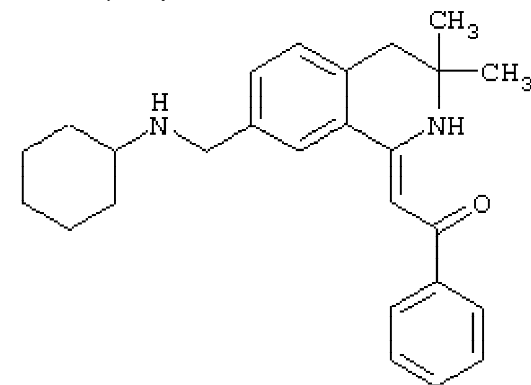


ТСХ: Rf 0,40 (хлороформ:метанол=9:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,86 (шс, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,71 (шс, 1H), 7,47-7,38 (м, 4H), 7,18 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,67 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,64 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,42 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

Пример 27(5)

(Z)-2-(7-(N-Циклогексиламинометил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

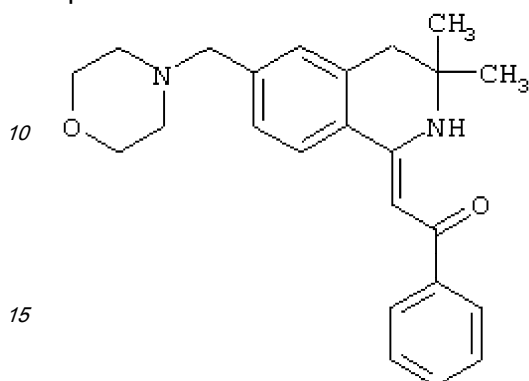


ТСХ: Rf 0,36 (хлороформ:метанол=9:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,85 (шс, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,76 (шс, 1H), 7,47-7,38 (м, 4H), 7,17 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,87 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,53 (м, 1H), 2,01-1,91 (м, 2H), 1,82-1,71 (м, 2H), 1,62 (м, 1H), 1,38-1,08 (м, 6H), 1,36 (с, 6H).

Пример 27(6)

(Z)-2-(6-(Морфолин-4-ил)метил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

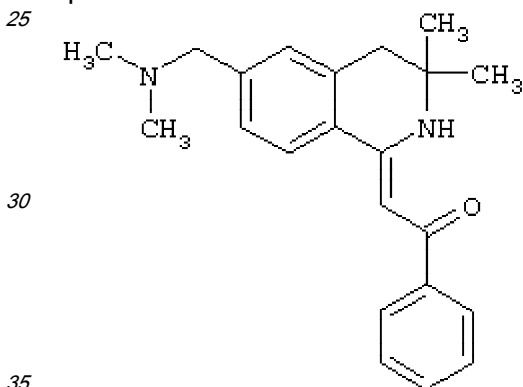


ТСХ: Rf 0,28 (гексан:этилацетат=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (шс, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 3H), 7,30 (шд, J=8,4 Гц, 1H), 7,19 (шс, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,74 (т, J=4,8 Гц, 4H), 3,53 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,48 (т, J=4,8 Гц, 4H), 1,36 (с, 6H).

Пример 27(7)

(Z)-2-(6-Диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

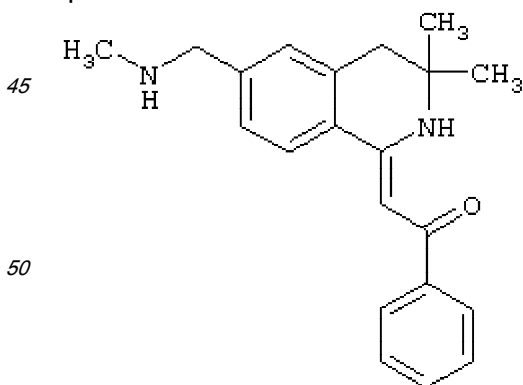


ТСХ: Rf 0,31 (хлороформ:метанол=9:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (шс, 1H), 7,98-7,92 (м, 2H), 7,78 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 3H), 7,27 (м, 1H), 7,19 (шс, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,46 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,28 (с, 6H), 1,36 (с, 6H).

Пример 27(8)

(Z)-2-(6-Метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

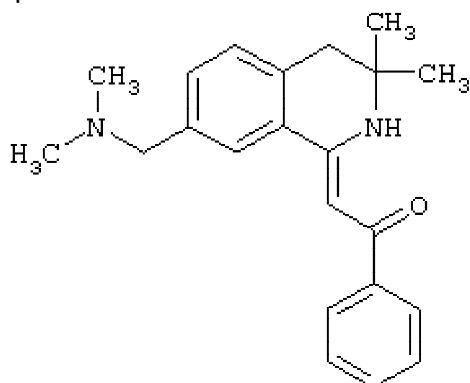


ТСХ: Rf 0,23 (хлороформ:метанол=4:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (шс, 1H), 7,98-7,91 (м, 2H), 7,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,40 (м, 3H), 7,28 (м, 1H), 7,20 (шс, 1H), 6,32 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

Пример 27(9)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

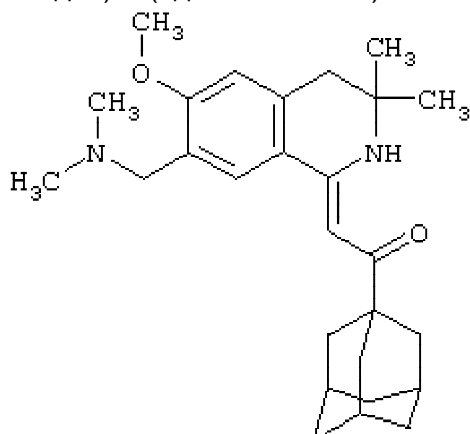


ТСХ: Rf 0,53 (гексан:этилацетат:изопропиламин=10:2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,88 (ш, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,74 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 3H), 7,39 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,47 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,28 (с, 6H), 1,36 (с, 6H).

Пример 27(10)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

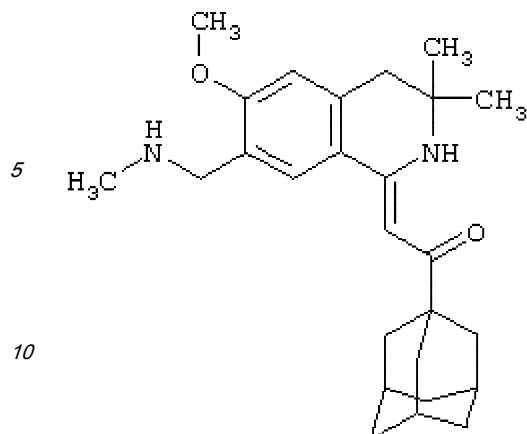


ТСХ: Rf 0,22 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,58 (ш, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,46 (с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,30 (с, 6H), 2,06 (ш, 3H), 1,92 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 27(11)

(Z)-2-(6-Метокси-7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

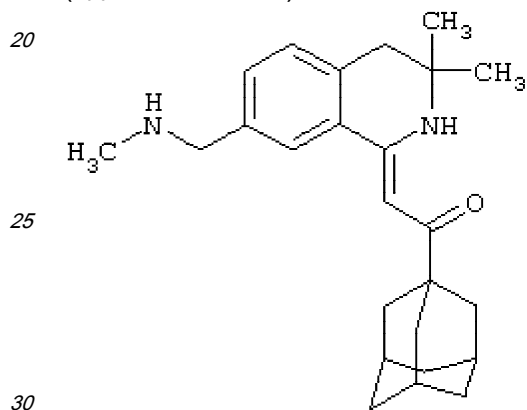


ТСХ: Rf 0,35 (гексан:этилацетат:изопропиламин=10:1:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,53 (ш, 1H), 7,56 (с, 1H), 6,63 (с, 1H), 5,71 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,76 (с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,06 (ш, 3H), 1,92 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 27(12)

(Z)-2-(7-Метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

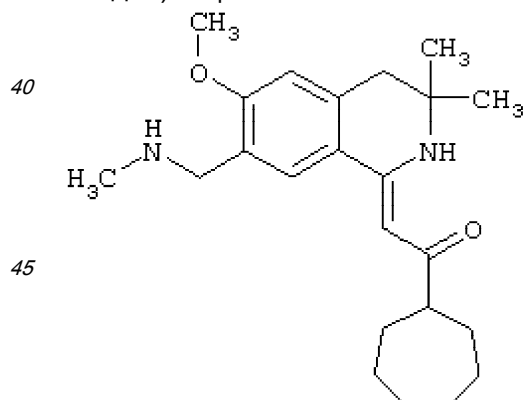


ТСХ: Rf 0,28 (хлороформ:метанол=9:1).

35 ЯМР (CDCl₃): δ 11,54 (шс, 1H), 7,64 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,79 (с, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,09-2,03 (м, 3H), 1,94-1,90 (м, 6H), 1,77-1,72 (м, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 27(13)

(Z)-2-(6-Метокси-7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

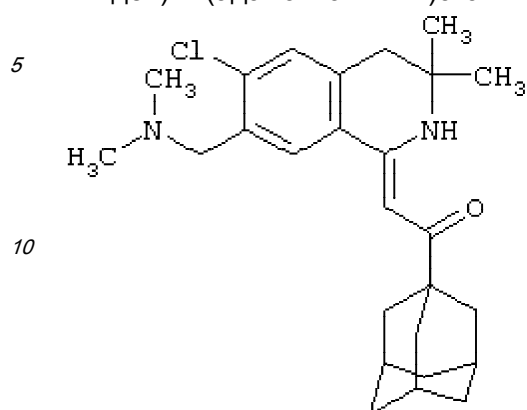


50 ТСХ: Rf 0,24 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,24 (ш, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,75 (с, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,49-2,40 (м, 4H), 1,95-1,87 (м, 2H), 1,82-1,46 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 27(14)

(Z)-2-(6-Хлор-7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

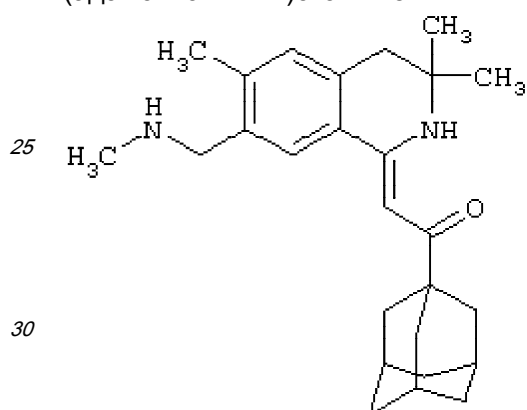


ТСХ: Rf 0,16 (этилацетат:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,52 (ш, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 3,57 (с, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,34 (с, 6H), 2,05 (м, 3H), 1,91 (м, 6H), 1,74 (м, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 27(15)

(Z)-2-(7-Метиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

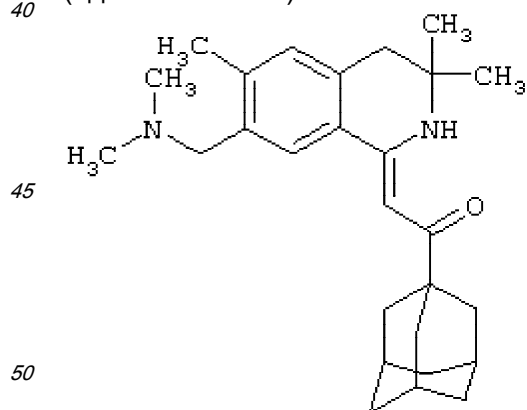


ТСХ: Rf 0,18 (хлороформ:метанол=50:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,53 (ш, 1H), 7,59 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,06 (ш, 3H), 1,93-1,92 (ш, 6H), 1,76-1,75 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 27(16)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



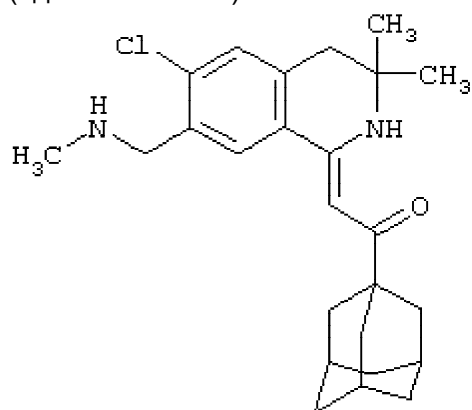
ТСХ: Rf 0,21 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,56 (ш, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 3,41 (с,

2H), 2,77 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,27 (с, 6H), 2,06 (ш, 3H), 1,93-1,92 (ш, 6H), 1,76-1,75 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 27(17)

(Z)-2-(6-Хлор-7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

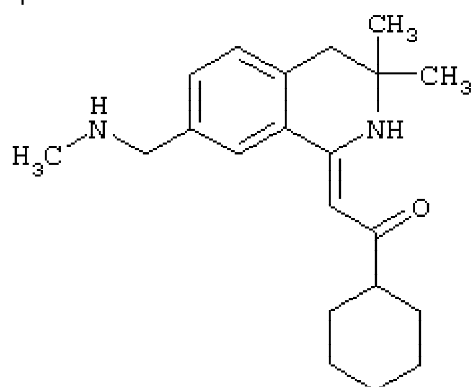


ТСХ: Rf 0,35 (вода:метанол:хлороформ=1:10:100).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,45 (ш, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,81 (с, 1H), 3,94 (с, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,06 (м, 3H), 1,91 (м, 6H), 1,74 (м, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 27(18)

(Z)-2-(7-Метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

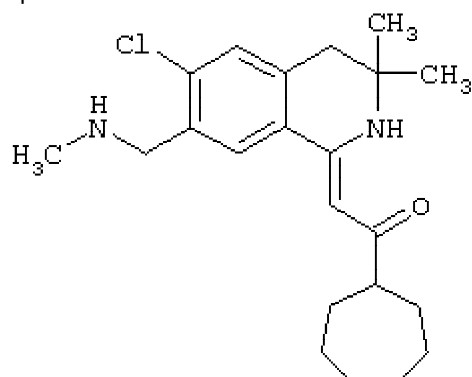


ТСХ: Rf 0,21 (хлороформ:метанол=9:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,31 (шс, 1H), 7,67 (шс, 1H), 7,36 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,13 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,31 (тт, J=11,4, 3,6 Гц, 1H), 1,94-1,64 (м, 5H), 1,54-1,18 (м, 11H).

Пример 27(19)

(Z)-2-(6-Хлор-7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

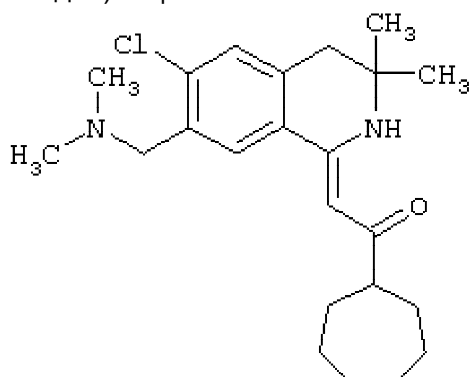


ТСХ: Rf 0,47 (вода:метанол:хлороформ=1:10:100).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,19 (ш, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,87 (с, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,47 (м, 1H), 1,95-1,40 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 27(20)

(Z)-2-(6-Хлор-7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

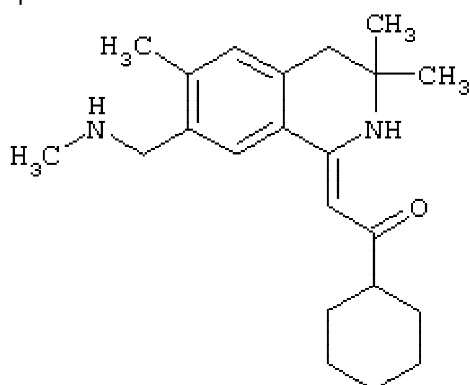


ТСХ: Rf 0,24 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,24 (ш, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,55 (с, 2H), 2,78 (с, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,33 (с, 6H), 1,95-1,40 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 27(21)

(Z)-2-(7-Метиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

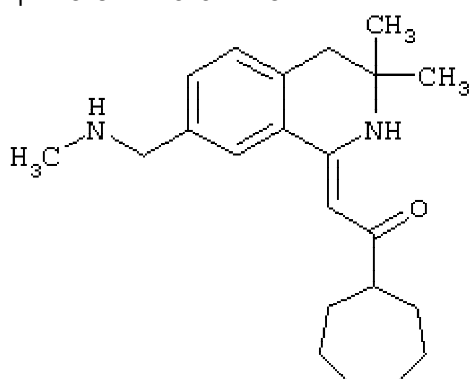


ТСХ: Rf 0,20 (хлороформ:метанол=20:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,31 (ш, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,34-2,26 (м, 1H), 1,90-1,79 (м, 4H), 1,71 (м, 1H), 1,55-1,28 (м, 11H).

Пример 27(22)

(Z)-2-(7-Метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



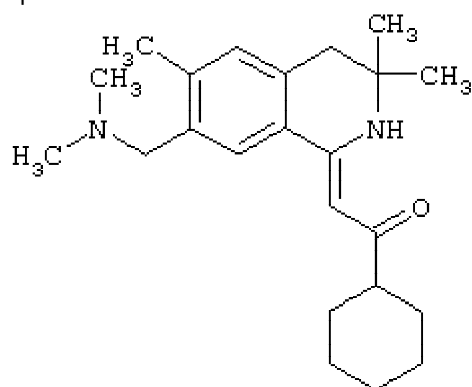
ТСХ: Rf 0,28 (хлороформ:метанол=9:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,24 (шс, 1H), 7,65 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=7,8, 1,8 Гц,

1H), 7,13 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,78 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,47 (м, 1H), 1,97-1,43 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 27(23)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

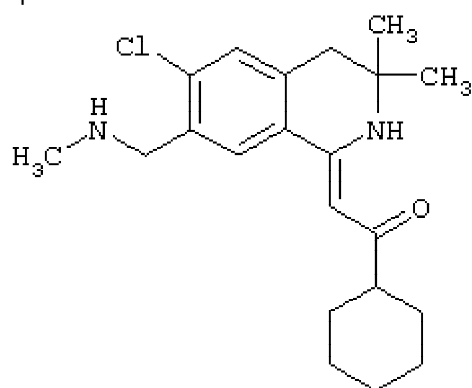


ТСХ: Rf 0,22 (гексан:этилацетат=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,34 (ш, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,39 (с, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,70 (м, 1H), 1,54-1,28 (м, 11H).

Пример 27(24)

(Z)-2-(6-Хлор-7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

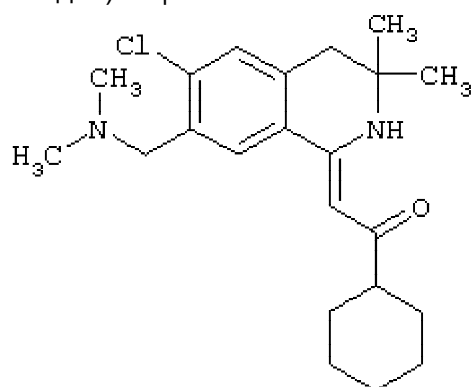


ТСХ: Rf 0,43 (вода: метанол:хлороформ=1:10:100).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (ш, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,87 (с, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,31 (м, 1H), 1,90-1,20 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Пример 27(25)

(Z)-2-(6-Хлор-7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



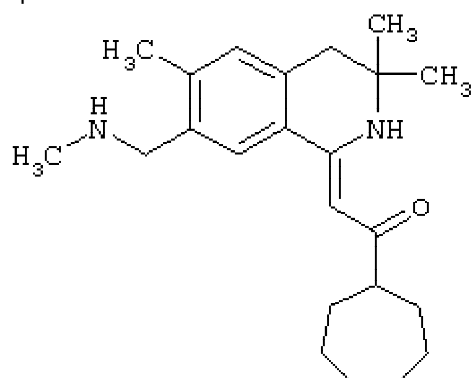
ТСХ: Rf 0,59 (вода:метанол:хлороформ=1:10:100).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,31 (ш, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,55 (с,

2H), 2,79 (с, 2H), 2,33 (с, 6H), 2,32 (м, 1H), 1,90-1,20 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Пример 27(26)

(Z)-2-(7-Метиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

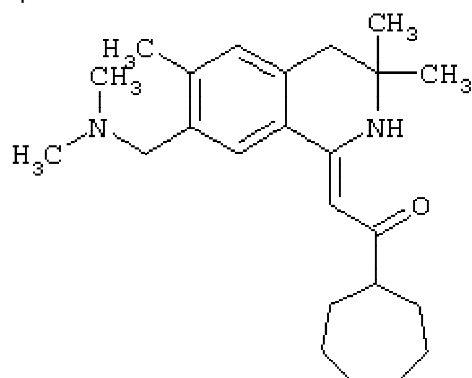


ТСХ: Rf 0,27 (хлороформ:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,23 (ш, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,96 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 2,46 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,96-1,44 (м, 12H), 1,27 (с, 6H).

Пример 27(27)

(Z)-2-(7-Диметиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

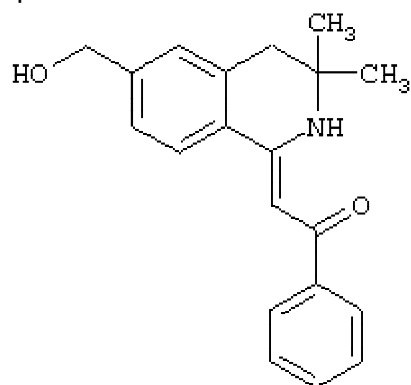


ТСХ: Rf 0,29 (гексан:этилацетат=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,27 (ш, 1H), 7,55 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 3,40 (с, 2H), 2,77 (с, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,27 (с, 6H), 1,96-1,44 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 28

(Z)-2-(6-Гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 13 (85 мг), в метаноле (4 мл) и тетрагидрофуране (1 мл) добавляют борогидрид натрия (20 мг) при 0°C, спустя 10 минут к смеси добавляют воду и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной

хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=3:1→1:1), получая соединение настоящего изобретения (90 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,34 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,81 (ш, 1H), 7,96-7,93 (м, 2H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,41

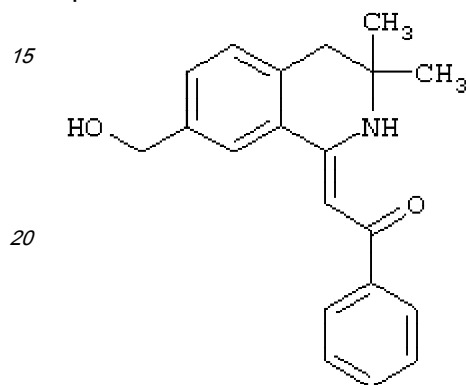
5 (м, 3H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,23 (с, 1H), 6,33 (с, 1H), 4,76 (шд, 2H), 2,90 (с, 2H), 1,86 (шт, 1H), 1,36 (с, 6H).

Примеры 28(1)-28(13)

По такой же методике, как описано в примере 28, используя соединения, полученные в примере 13, примерах 13(5)-13(16), или соединение, полученное в примере 13, получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 28(1)

(Z)-2-(7-Гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

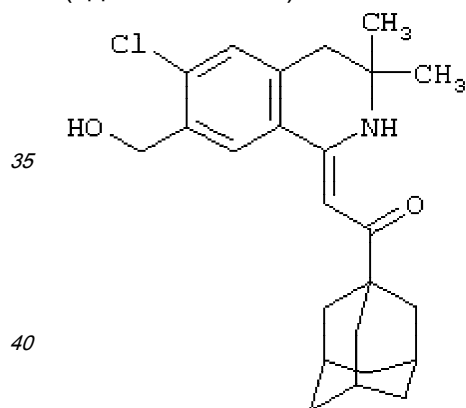


25 ТСХ: Rf 0,12 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,83 (ш, 1H), 7,97-7,94 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,47-7,42 (м, 4H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 4,77 (с, 2H), 2,90 (с, 2H), 1,80 (ш, 1H), 1,36 (с, 6H).

Пример 28(2)

30 (Z)-2-(6-Хлор-7-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



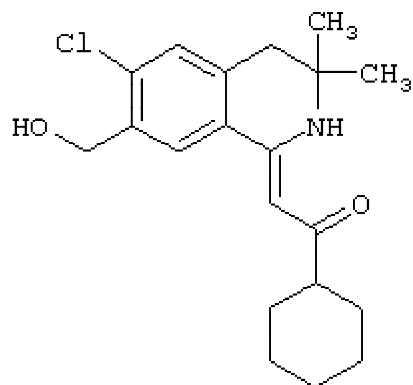
ТСХ: Rf 0,38 (этилацетат:гексан=1:3).

45 ЯМР (CDCl₃): δ 11,46 (ш, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,20 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,83 (с, 2H), 2,82 (с, 2H), 2,06 (м, 3H), 1,91 (м, 6H), 1,74 (м, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 28(3)

(Z)-2-(6-Хлор-7-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

50

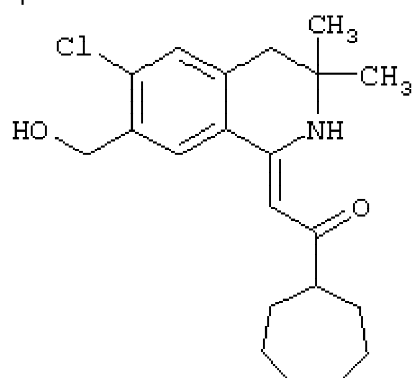


ТСХ: Rf 0,29 (этилацетат:гексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,19 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,82 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,80 (с, 2H), 2,31 (м, 1H), 1,90-1,20 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 28(4)

(Z)-2-(6-Хлор-7-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

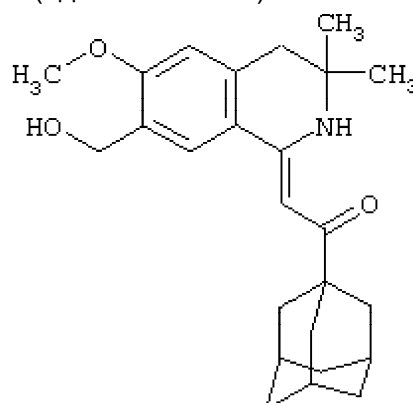


ТСХ: Rf 0,31 (этилацетат:тексан=1:3).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,16 (ш, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,17 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 1,95-1,40 (м, 12H), 1,27 (с, 6H).

Пример 28(5)

(Z)-2-(7-Гидроксиметил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

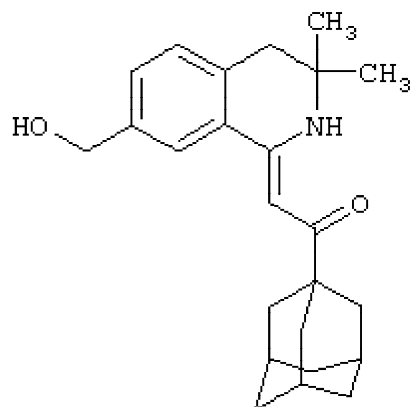


ТСХ: Rf 0,44 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,50 (ш, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,72 (с, 1H), 4,72 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,92 (с, 3H), 2,82 (с, 2H), 2,18 (т, J=6,0 Гц, 1H), 2,06 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 28(6)

(Z)-2-(7-Гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

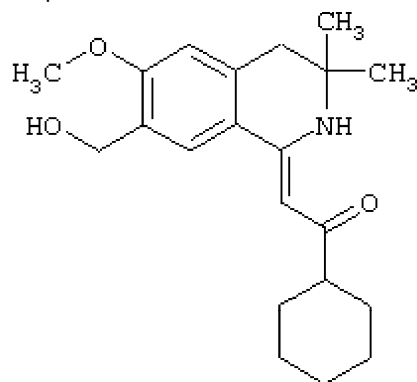


ТСХ: Rf 0,50 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,51 (шс, 1H), 7,71 (шс, 1H), 7,40 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 4,75 (д, J=5,4 Гц, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,09-2,03 (м, 3H), 1,94-1,90 (м, 6H), 1,78-1,72 (м, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 28(7)

(Z)-2-(7-Гидроксиметил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

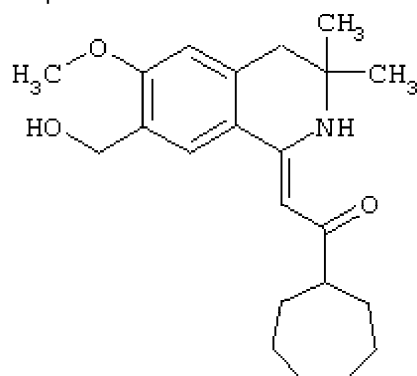


ТСХ: Rf 0,10 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,29 (ш, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 4,71 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,82 (с, 2H), 2,29 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 2,16 (т, J=6,0 Гц, 1H), 1,89-1,78 (м, 4H), 1,69 (м, 1H), 1,56-1,20 (м, 11H).

Пример 28(8)

(Z)-2-(7-Гидроксиметил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

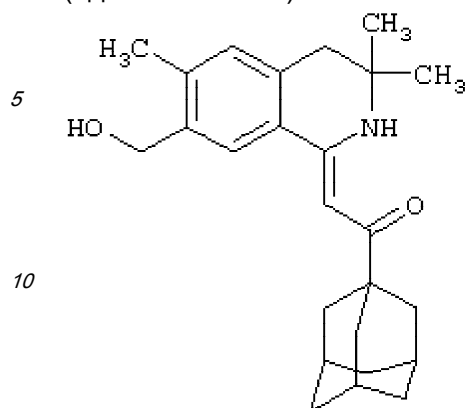


ТСХ: Rf 0,41 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,21 (ш, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 4,71 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,82 (с, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,16 (т, J=6,5 Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 2H), 1,82-1,46 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 28(9)

(Z)-2-(7-Гидроксиметил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

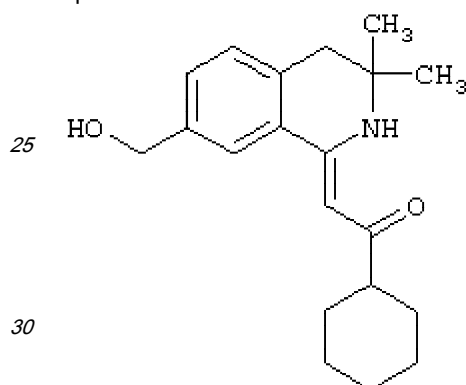


ТСХ: Rf 0,17 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,50 (ш, 1H), 7,69 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,75 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,06 (ш, 3H), 1,92-1,91 (ш, 6H), 1,76-1,75 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 28(10)

(Z)-2-(7-Гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

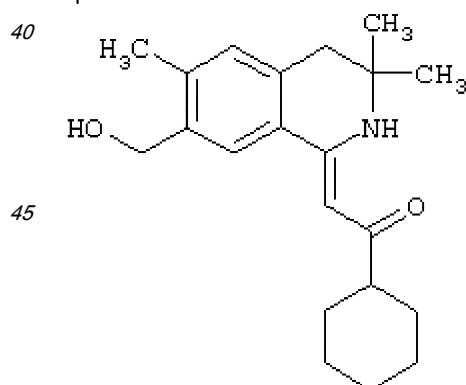


ТСХ: Rf 0,49 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,30 (шс, 1H), 7,72 (шс, 1H), 7,39 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,30 (тт, J=11,4, 3,6 Гц, 1H), 1,93-1,18 (м, 16H).

Пример 28(11)

(Z)-2-(7-Гидроксиметил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



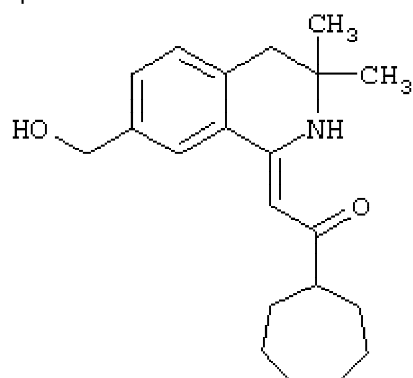
ТСХ: Rf 0,21 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,29 (ш, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,74 (д, J=5,1 Гц, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 1,92-1,76 (м, 4H), 1,69 (м,

1H), 1,55-1,28 (м, 11H).

Пример 28(12)

(Z)-2-(7-Гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

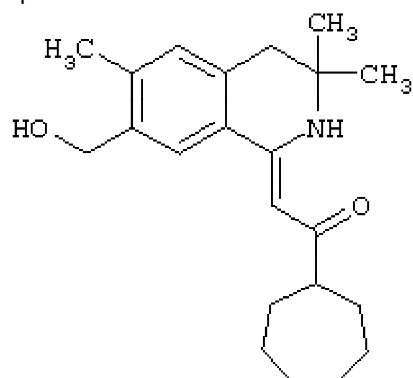


ТСХ: Rf 0,21 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,22 (шс, 1H), 7,71 (шс, 1H), 7,39 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,74 (с, 2H), 2,83 (с, 2H), 2,46 (тт, J=9,9, 3,3 Гц, 1H), 1,99-1,42 (м, 12H), 1,28 (с, 6H).

Пример 28(13)

(Z)-2-(7-Гидроксиметил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



ТСХ: Rf 0,34 (гексан:этилацетат=3:1).

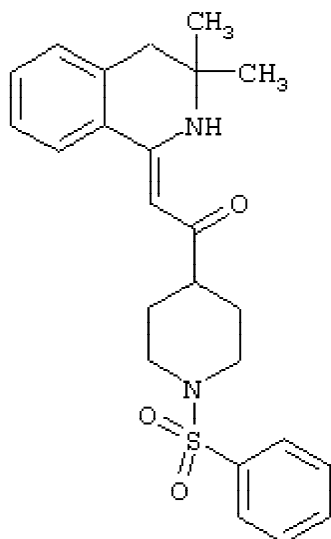
ЯМР (CDCl₃): δ 11,21 (ш, 1H), 7,70 (с, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,74 (д, J=4,8 Гц, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,46 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,84-1,56 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Примеры 29-29(11)

По такой же методике, как описано в примере 8, используя соединение, полученное в примере 2(3), или соединения, полученные в примере 14, примере 14(2), примере 14(3), примере 14(10), примере 14(3) или примере 14(10), и ацетилхлорид или соответствующее галогенидное производное, получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 29

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-фенилсульфонилпиперидин-4-ил)этан-1-он

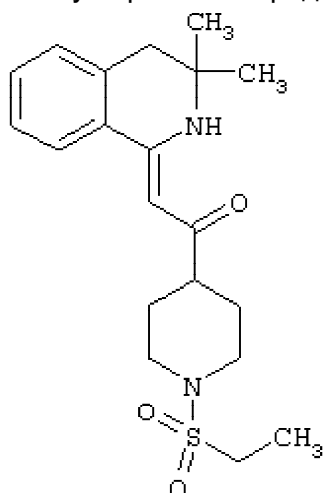


ТСХ: Rf 0,47 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,29 (ш, 1H), 7,81-7,77 (м, 2H), 7,64-7,51 (м, 4H), 7,40 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,54 (с, 1H), 3,88-3,85 (м, 2H), 2,84 (с, 2H), 2,41-2,33 (м, 2H), 2,24-2,14 (м, 1H), 1,97-1,76 (м, 4H), 1,29 (с, 6H).

Пример 29(1)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-этилсульфонилпиперидин-4-ил)этан-1-он

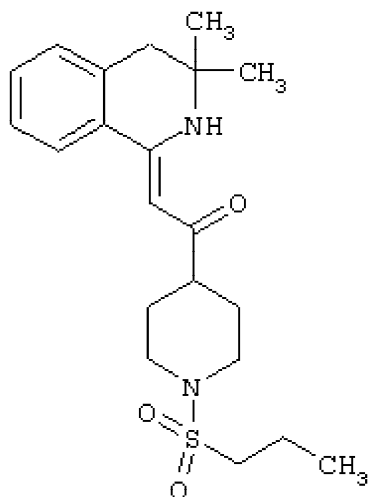


ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,32 (ш, 1H), 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,88-3,84 (м, 2H), 3,01-2,86 (м, 6H), 2,46-2,35 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,38 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,31 (с, 6H).

Пример 29(2)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-пропилсульфонилпиперидин-4-ил)этан-1-он

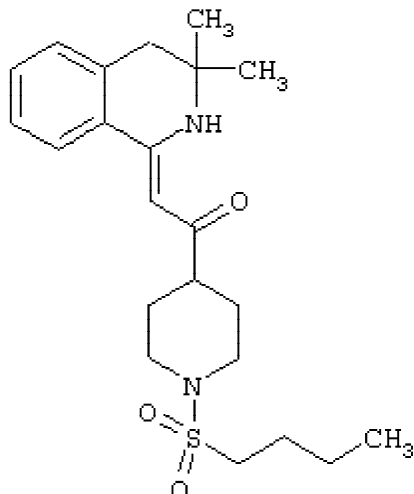


ТСХ: Rf 0,34 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,32 (ш, 1H), 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,87-3,83 (м, 2H), 2,93-2,83 (м, 6H), 2,44-2,35 (м, 1H), 1,99-1,75 (м, 6H), 1,31 (с, 6H), 1,06 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 29(3)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-бутилсульфонилпиперидин-4-ил)этан-1-он

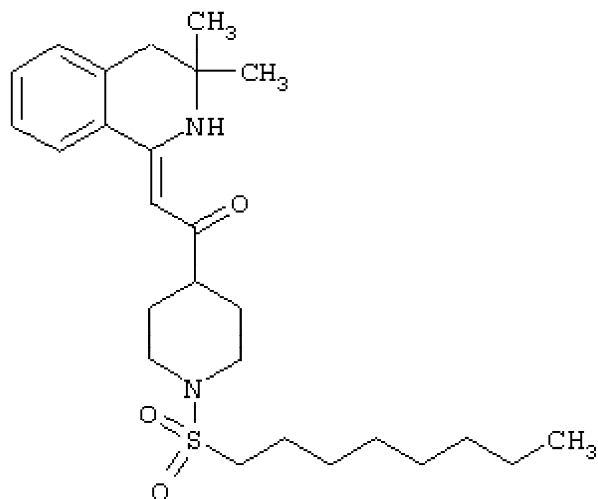


ТСХ: Rf 0,10 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,33 (ш, 1H), 7,69 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 7,41 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,30 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H), 5,62 (с, 1H), 3,87-3,83 (м, 2H), 2,95-2,83 (м, 6H), 2,45-2,34 (м, 1H), 2,00-1,93 (м, 2H), 1,90-1,76 (м, 4H), 1,51-1,40 (м, 2H), 1,31 (с, 6H), 0,96 (т, J=7,5 Гц, 3H).

Пример 29(4)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-октилсульфонилпиперидин-4-ил)этан-1-он

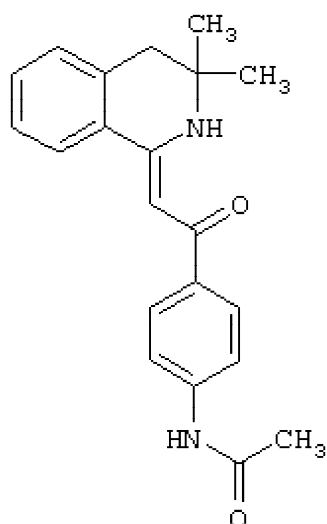


ТСХ: Rf 0,22 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,33 (ш, 1H), 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,19 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,87-3,83 (м, 2H), 2,94-2,82 (м, 6H), 2,44-2,34 (м, 1H), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,87-1,76 (м, 4H), 1,44-1,22 (м, 16H), 0,88 (шт, 3H).

Пример 29(5)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-ацетиламинофенил)этан-1-он

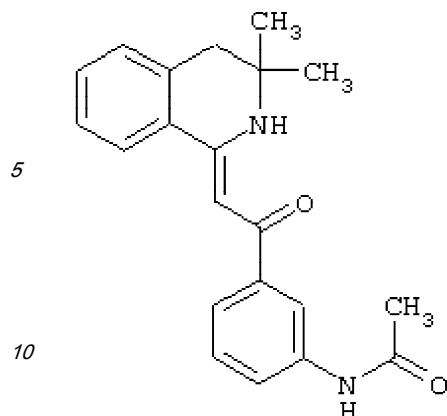


ТСХ: Rf 0,09 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,80 (ш, 1H), 7,94 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,83 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,43 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

Пример 29(6)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-ацетиламинофенил)этан-1-он

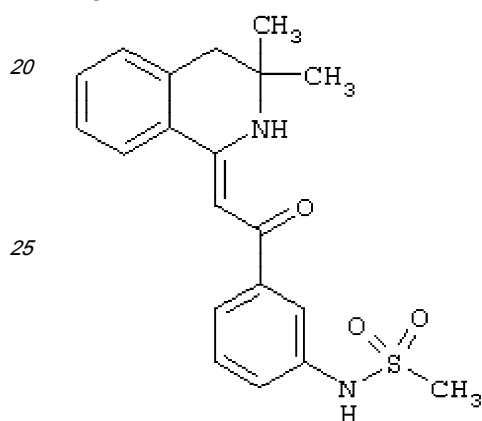


ТСХ: Rf 0,12 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,83 (ш, 1H), 7,87-7,82 (м, 3H), 7,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,32 (м, 4H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,37 (с, 6H).

Пример 29(7)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-метиламинофенил)этан-1-он

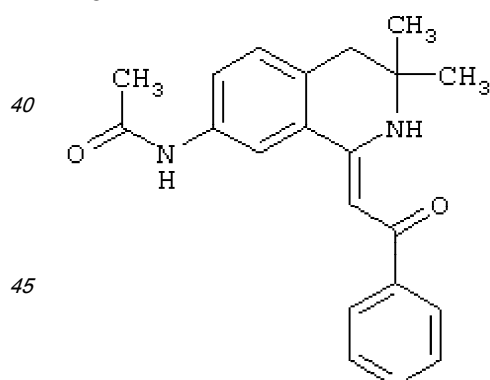


ТСХ: Rf 0,24 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,86 (ш, 1H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,78-7,73 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 3H), 7,36 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,54 (ш, 1H), 6,29 (с, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 29(8)

(Z)-2-(7-Ацетиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



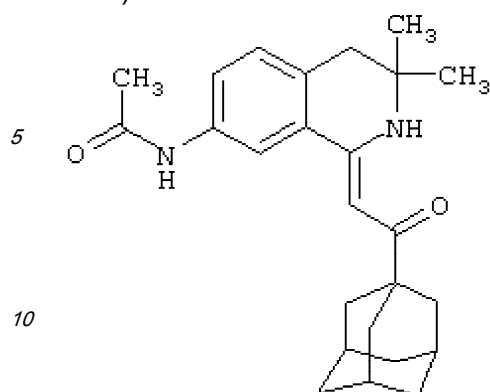
ТСХ: Rf 0,23 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,81 (ш, 1H), 7,96-7,91 (м, 3H), 7,64 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 4H), 7,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,33 (с, 6H).

Пример 29(9)

(Z)-2-(7-Ацетиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он

1-ил)этан-1-он

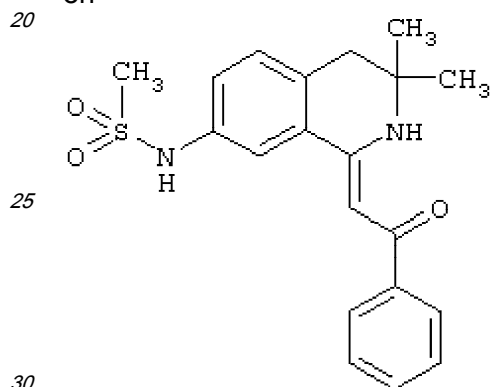


ТСХ: Rf 0,38 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,48 (ш, 1H), 7,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H),
 15 7,27 (ш, 1H), 7,13 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 2,79 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,05
 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 29(10)

(Z)-2-(7-Мезиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-
 он

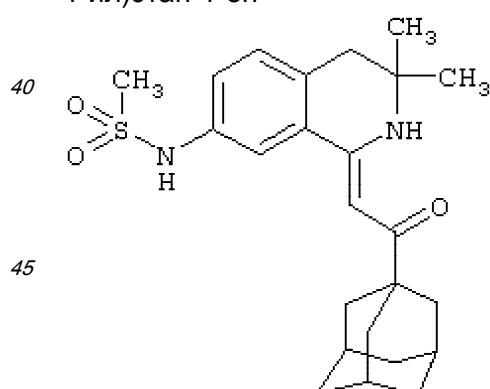


ТСХ: Rf 0,14 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,80 (ш, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,64 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,47-7,42
 (м, 3H), 7,35 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,54 (ш, 1H), 6,27 (с,
 35 1H), 3,06 (с, 3H), 2,88 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 29(11)

(Z)-2-(7-Мезиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-
 1-ил)этан-1-он

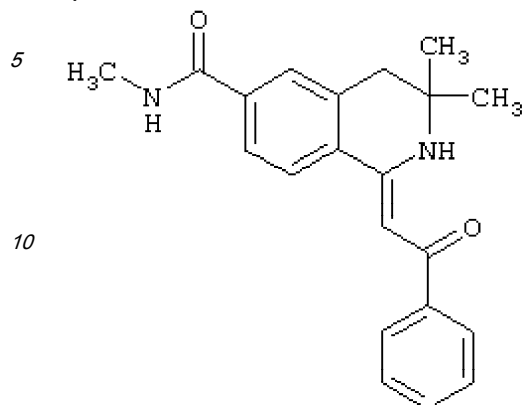


ТСХ: Rf 0,20 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,46 (ш, 1H), 7,51 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H),
 50 7,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,46 (ш, 1H), 5,72 (с, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,81 (с, 2H), 2,06
 (ш, 3H), 1,90 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 30

(Z)-2-(6-Метилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



Раствор соединения, полученного в примере 15 (100 мг), в тетрагидрофуране (3 мл) охлаждают льдом, добавляют триэтиламин (0,09 мл) и хлоризобутилкарбонат (0,08 мл) и смесь перемешивают в течение 30 минут при комнатной температуре. Агрегированную массу, которая образуется, отфильтровывают. К охлажденному льдом раствору 40% водного раствора метиламина (0,120 мл) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляют полученный таким образом фильтрат и смесь перемешивают при комнатной температуре на протяжении ночи. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=1:1), получая соединение настоящего изобретения (92 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,46 (этилацетат).

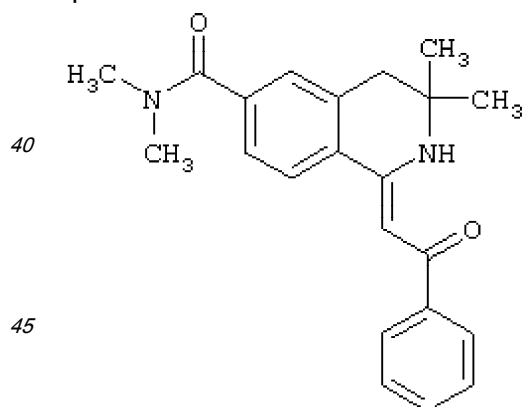
ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (шс, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,87 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 3H), 6,34 (с, 1H), 6,20 (шс, 1H), 3,05 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,94 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Примеры 30(1)-30(11)

По такой же методике, как описано в примере 30, используя соединение, полученное в примере 15, или вместо него соединения, полученные в примерах 15(1)-15(4) или примере 15(13), и метиламин или соответствующее производное амина получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 30(1)

(Z)-2-(6-Диметилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

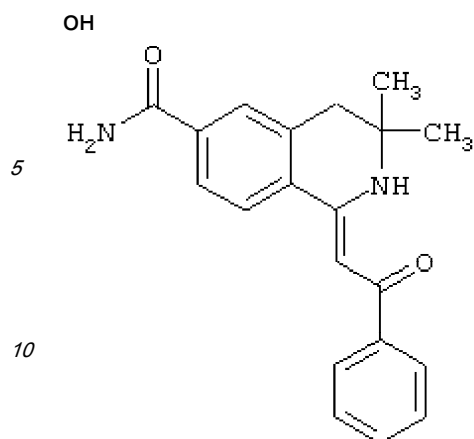


ТСХ: Rf 0,40 (этилацетат).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,78 (шс, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,86 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,37 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,29 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,92 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 30(2)

(Z)-2-(6-Карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-

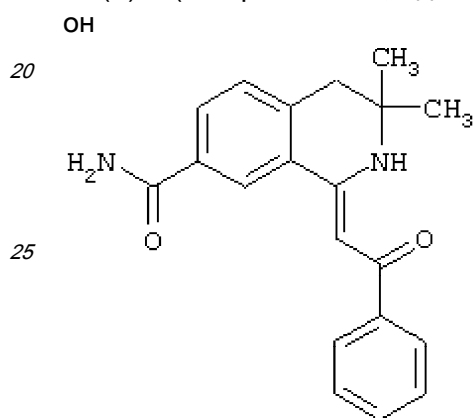


ТСХ: Rf 0,36 (хлороформ:метанол=9:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (шс, 1H), 7,98-7,88 (м, 3H), 7,75-7,69 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 3H), 6,35 (с, 1H), 6,12 (шс, 1H), 5,71 (шс, 1H), 2,95 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 30(3)

(Z)-2-(7-Карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-

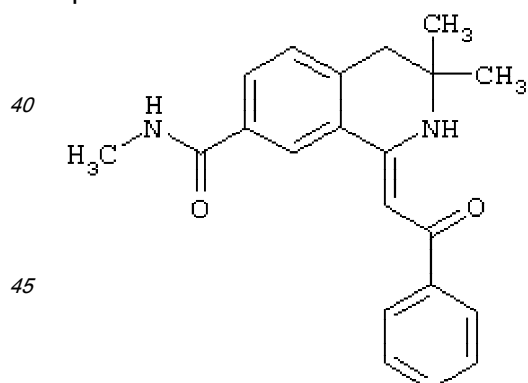


ТСХ: Rf 0,07 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,82 (ш, 1H), 8,31 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,83 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,48-7,42 (м, 3H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,10 (ш, 1H), 5,67 (ш, 1H), 2,95 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 30(4)

(Z)-2-(7-Метилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

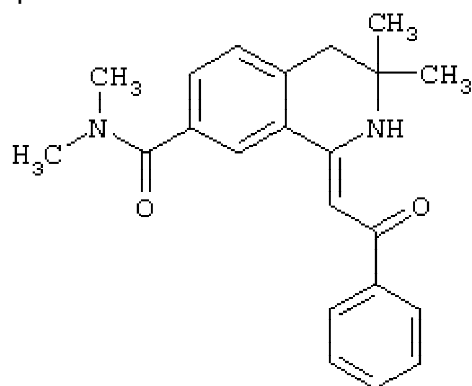


ТСХ: Rf 0,14 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,81 (ш, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98-7,94 (м, 2H), 7,78 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,39 (с, 1H), 6,20 (ш, 1H), 3,07 (д, J=5,0 Гц, 3H), 2,94 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 30(5)

(Z)-2-(7-Диметилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

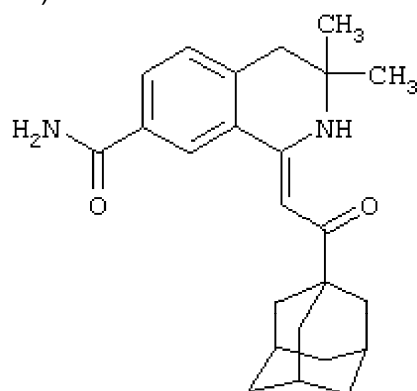


ТСХ: Rf 0,12 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,79 (ш, 1H), 7,96-7,91 (м, 3H), 7,49-7,40 (м, 4H), 7,26 (м, 1H), 6,33 (с, 1H), 3,16 (ш, 3H), 3,04 (ш, 3H), 2,93 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 30(6)

(Z)-2-(7-Карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

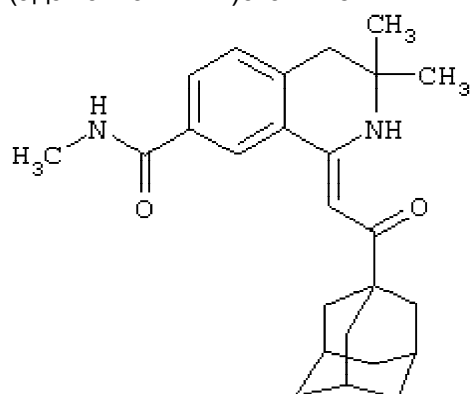


ТСХ: Rf 0,34 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,51 (ш, 1H), 8,19 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=1,2, 7,5 Гц, 1H), 7,27 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,84 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,92-1,91 (ш, 6H), 1,76-1,75 (ш, 6H), 1,30 (с, 6H).

Пример 30(7)

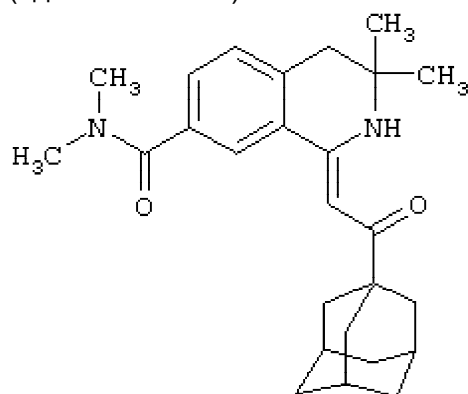
(Z)-2-(7-Метилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



ТСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=1:1).

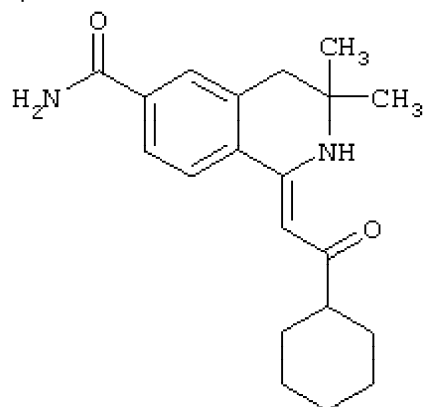
ЯМР (CDCl₃): δ 11,49 (ш, 1H), 8,14 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,23 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,14 (ш, 1H), 5,84 (с, 1H), 3,06 (д, J=7,8 Гц, 3H), 2,87 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,92-1,91 (ш, 6H), 1,75 (с, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 30(8)
 (Z)-2-(7-Диметилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



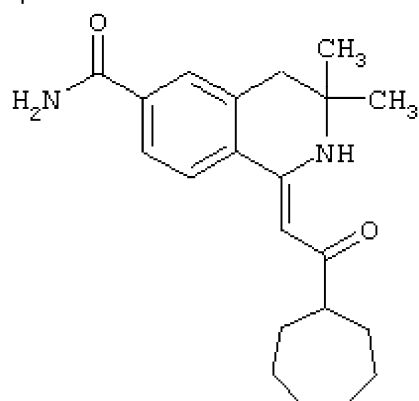
ТСХ: Rf 0,50 (хлороформ:метанол=50:1).
 ЯМР (CDCl₃): δ 11,45 (ш, 1H), 7,81 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=1,2, 7,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=7,8 Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 3,15 (ш, 3H), 3,02 (ш, 3H), 2,86 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,90-1,89 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,30 (с, 6H).

Пример 30(9)
 (Z)-2-(6-Карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



ТСХ: Rf 0,12 (гексан:этилацетат=1:1).
 ЯМР (CDCl₃): δ 11,24 (ш, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 6,14 (ш, 1H), 5,83 (ш, 1H), 5,66 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 2,30 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,90-1,80 (м, 4H), 1,70 (м, 1H), 1,50-1,20 (м, 11H).

Пример 30(10)
 (Z)-2-(6-Карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

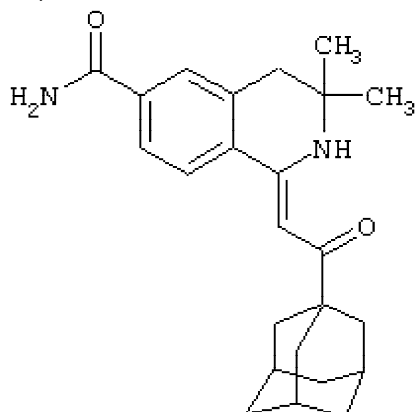


ТСХ: Rf 0,12 (гексан:этилацетат=1:1).
 ЯМР (CDCl₃): δ 11,15 (ш, 1H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69-7,66 (м, 2H), 6,08 (ш,

1H), 5,75 (ш, 1H), 5,63 (с, 1H), 2,89 (с, 2H), 2,48 (тт, J=10,0, 4,0 Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 2H), 1,82-1,45 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 30(11)

(Z)-2-(6-Карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

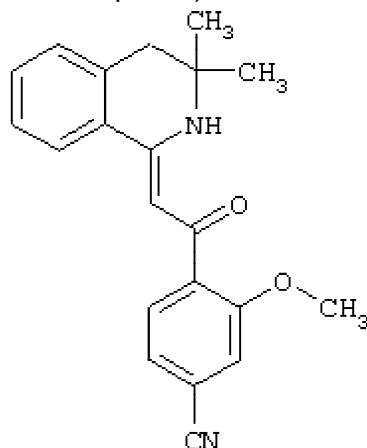


ТСХ: Rf 0,13 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,40 (ш, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 6,05 (ш, 1H), 5,81 (с, 1H), 5,76 (ш, 1H), 2,89 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,30 (с, 6H).

Пример 31

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-циано-2-метоксифенил)этан-1-он



К суспензии соединения, полученного в примере 13(4) (423 мг), в муравьиной кислоте (10 мл) добавляют гидрохлорид гидроксилamina (1,05 г) и смесь перемешивают в течение 30 минут при 130°C. Реакционной смеси дают возможность охладиться, добавляют лед и воду и агрегированную массу, которая образуется, отфильтровывают. Агрегированную массу растворяют в этилацетате и смесь последовательно промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток грубо очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=5:1→2:1). Продукт промывают трет-бутилметилловым эфиром, получая соединение настоящего изобретения (65 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,32 (гексан:этилацетат=2:1).

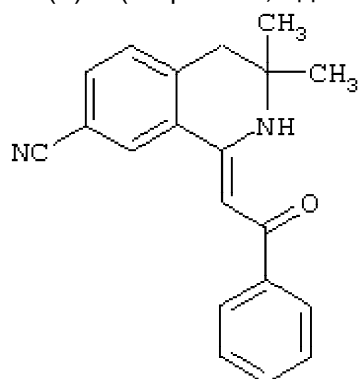
ЯМР (CDCl₃): δ 11,73 (ш, 1H), 7,73-7,70 (м, 2H), 7,44 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,23-7,19 (м, 2H), 6,16 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Примеры 31(1)-31(3)

По такой же методике, как описано в примере 31, используя соединения, полученные в примере 13(1), примере 13(12) или примере 13(14), вместо соединения, полученного в 13(4), получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 31(1)

(Z)-2-(7-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

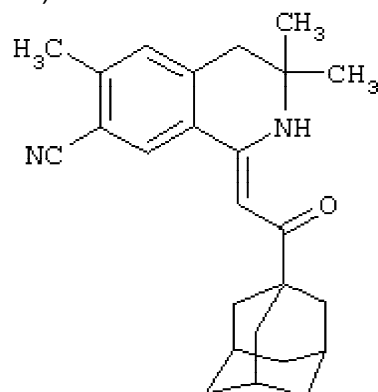


ТСХ: Rf 0,49 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,73 (шс, 1H), 8,11 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,70 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,51-7,44 (м, 3H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 2,97 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 31(2)

(Z)-2-(7-Циано-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

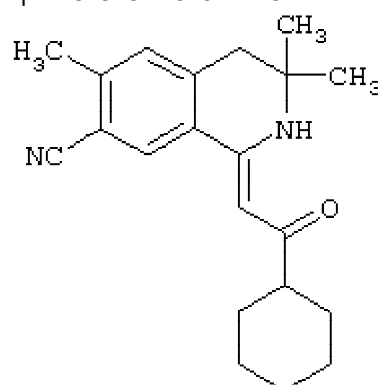


ТСХ: Rf 0,50 (метиленхлорид).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,37 (ш, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,07 (ш, 3H), 1,91-1,90 (ш, 6H), 1,76 (ш, 6H), 1,29 (с, 6H).

Пример 31(3)

(Z)-2-(7-Циано-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

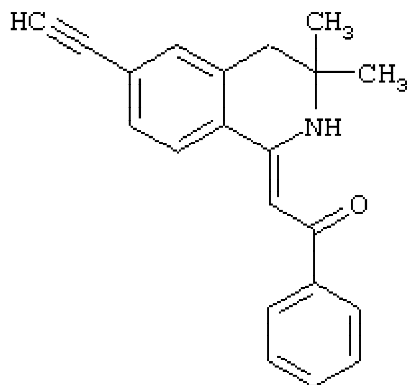


ТСХ: Rf 0,45 (метиленхлорид).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,21 (ш, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,14 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 2,84 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,36-2,28 (м, 1H), 1,92-1,29 (м, 16H).

Пример 32

(Z)-2-(6-Этинил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К суспензии (бромметил)трифенилфосфонийбромида (371 мг) в тетрагидрофуране (3 мл) по каплям добавляют трет-бутоксид калия (2,55 мл, 1,0 М в ТГФ) при -78°C и смесь перемешивают в течение 30 минут при 0°C. К смеси по каплям добавляют соединение, полученное в примере 13 (200 мг), в тетрагидрофуране (5 мл) при -78°C и смесь перемешивают в течение 90 минут при 0°C и в течение 60 минут при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют смесь лед-вода и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают последовательно водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=20:1→10:1), получая соединение настоящего изобретения (127 мг), имеющего следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,46 (гексан:этилацетат=3:1).

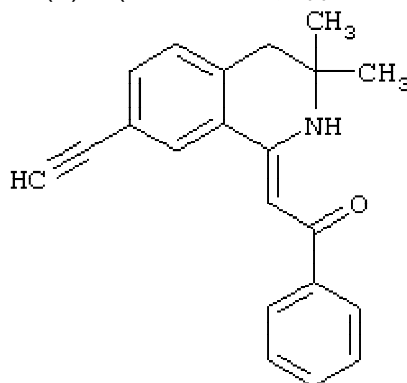
ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (ш, 1H), 7,96-7,92 (м, 2H), 7,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 4H), 7,35 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,22 (с, 1H), 2,88 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Примеры 32(1)-32(2)

По такой же методике, как описано в примере 32, используя соединения, полученные в примере 13(1) или примере 13(3), вместо соединения, полученного в примере 13, получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 32(1)

(Z)-2-(7-Этинил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

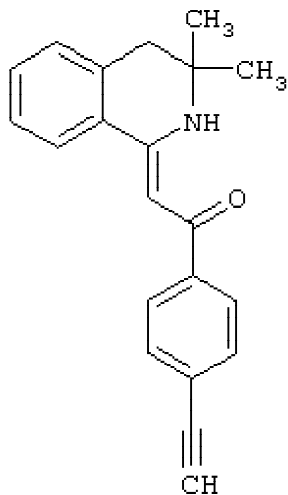


ТСХ: Rf 0,48 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,79 (ш, 1H), 7,97-7,94 (м, 3H), 7,54 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 3H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,14 (с, 1H), 2,90 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 32(2)

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-этинилфенил)этан-1-он

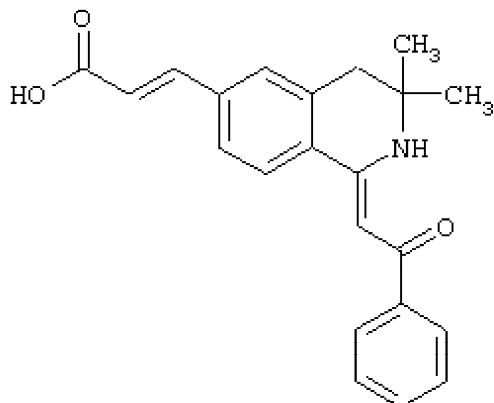


ТСХ: Rf 0,39 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,88 (ш, 1H), 7,91 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,82 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,31 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 33

(Z)-2-(6-((E)-2-Карбоксиэтилен)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 13 (200 мг), в пиридине (5 мл) добавляют пиперидин (2 капли) при комнатной температуре, добавляют малоновую кислоту (122 мг) и смесь перемешивают в течение 20 минут при комнатной температуре, в течение 30 минут при 85°C, в течение 3,5 часа при 100°C и на протяжении ночи при 80°C.

Реакционной смеси дают возможность охладиться и разбавляют этилацетатом.

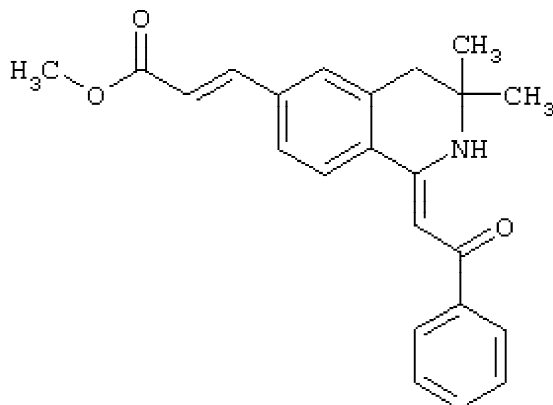
Органический слой промывают последовательно насыщенным водным раствором хлорида натрия, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=2:1→этилацетат), получая соединение настоящего изобретения (173 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,16 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (ш, 1H), 7,97-7,93 (м, 2H), 7,87 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,40 (д, J=1,5 Гц, 1H), 6,54 (д, J=16,0 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 2,93 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Пример 34

(Z)-2-(6-((E)-2-Метоксикарбонилэтилен)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 33 (90 мг), в диметилформамиде (2 мл) добавляют карбонат калия (39 мг) и метилиодид (0,033 мл) и смесь перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют воду и агрегированную массу, которая образуется, отфильтровывают. Агрегированную массу растворяют в этилацетате и промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют, получая соединение настоящего изобретения (94 мг), имеющее следующие физические данные.

TCX: Rf 0,68 (гексан:этилацетат=1:1).

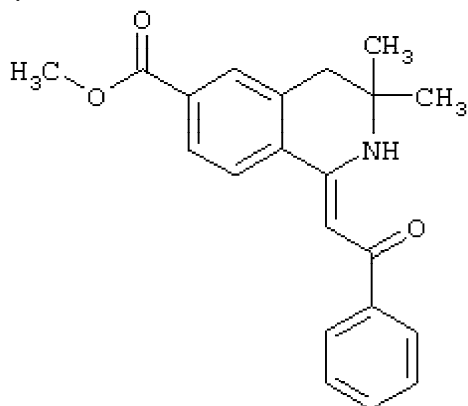
ЯМР (CDCl₃): δ 11,76 (ш, 1H), 7,96-7,93 (м, 2H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 4H), 7,36 (с, 1H), 6,52 (д, J=16,0 Гц, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,83 (с, 3H), 2,92 (с, 2H), 1,38 (с, 6H).

Примеры 34(1)-34(2)

По такой же методике, как описано в примере 34, используя соединения, полученные в примере 15 или примере 15(1), вместо соединения, полученного в примере 33, получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 34(1)

(Z)-2-(6-Метоксикарбонил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

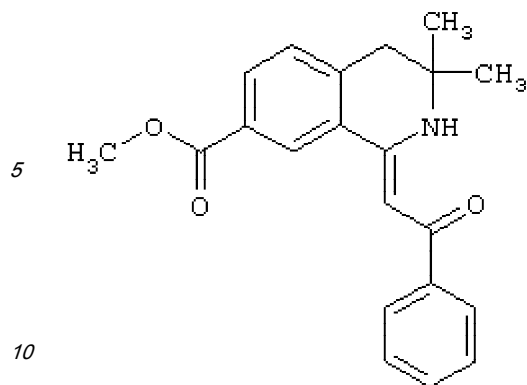


TCX: Rf 0,43 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,75 (ш, 1H), 8,01-7,94 (м, 3H), 7,90-7,88 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 3H), 6,37 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,95 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 34(2)

(Z)-2-(7-Метоксикарбонил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



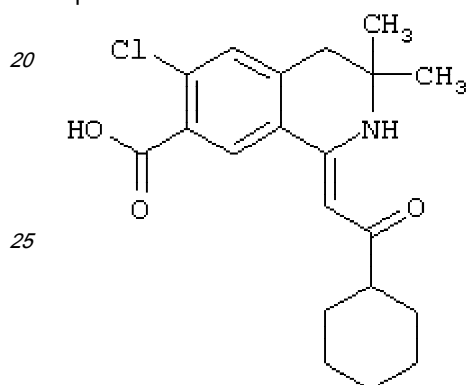
ТСХ: Rf 0,25 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,83 (ш, 1H), 8,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,99-7,96 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,98 (с, 3H), 2,96 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

15

Пример 35

(Z)-2-(7-Карбокси-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



30 К тетрагидрофурану (1 мл) и метанолу (1 мл) добавляют соединение, полученное в примере 19 (58 мг), добавляют 2 н. водный раствор гидроксида натрия (1 мл) и смесь перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализуют 1 н. хлористоводородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток промывают смесью гексана и этилацетата, получая соединение настоящего изобретения (45 мг), имеющее следующие физические данные.

35

ТСХ: Rf 0,40 (вода:метанол:хлороформ=1:10:100).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,24 (ш, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,34 (м, 1H), 1,95-1,65 (м, 5H), 1,55-1,20 (м, 5H), 1,31 (с, 6H).

40

Примеры 35(1)-35(2)

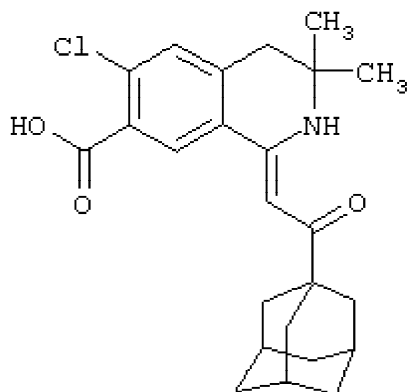
По такой же методике, как описано в примере 35, используя соединения, полученные в примере 11(197) или примере 11(198), получают следующие соединения настоящего изобретения.

45

Пример 35(1)

(Z)-2-(7-Карбокси-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

50

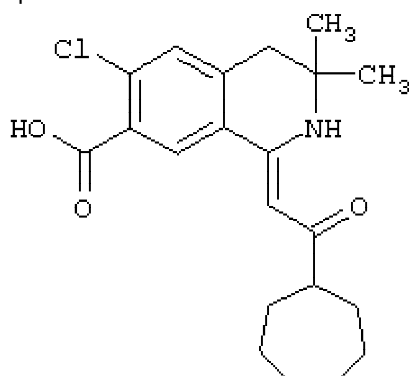


ТСХ: Rf 0,28 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,44 (шс, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,80 (с, 1H), 2,86 (с, 2H), 2,10-2,03 (м, 3H), 1,93-1,89 (м, 6H), 1,77-1,72 (м, 6H), 1,31 (с, 6H).

Пример 35(2)

(Z)-2-(7-Карбокси-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

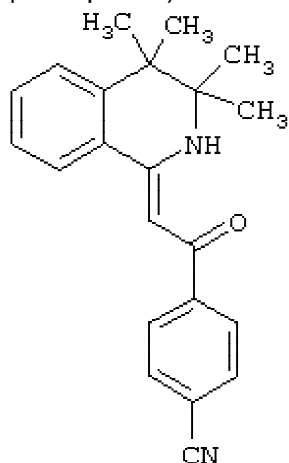


ТСХ: Rf 0,28 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,16 (шс, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 5,63 (с, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,50 (тт, J=9,9, 3,9 Гц, 1H), 1,97-1,42 (м, 12H), 1,31 (с, 6H).

Пример 36

(Z)-2-(3,3,4,4-Тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианобенил)этан-1-он



По такой же методике, как описано в примере 3, используя 1,3,3,4,4-пентаметил-3,4-дигидроизохинолин вместо соединения, полученного в ссылочном примере 2, и 4-цианобензоилхлорид вместо 3-цианобензоилхлорида получают соединения настоящего изобретения, имеющие следующие физические данные.

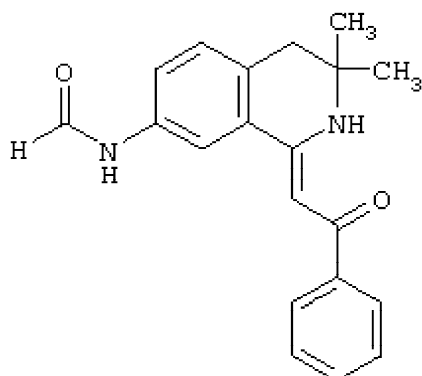
ТСХ: Rf 0,48 (гексан:этилацетат=2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,90 (ш, 1H), 8,03 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,79 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H),

7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,52 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 7,45 (дд, J=7,5, 1,0 Гц, 1H),
7,34 (дт, J=1,0, 7,5 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 1,31 (ш, 12H).

Пример 37

(Z)-2-(7-Формиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



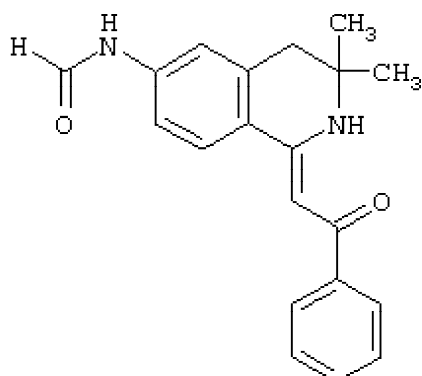
К смеси уксусного ангидрида (0,50 мл) и муравьиной кислоты (5 мл) добавляют
соединение, полученное в примере 14(3) (151 мг), и смесь перемешивают в течение 1
часа при 70°C. Реакционной смеси дают возможность охладиться, добавляют лед, смесь
нейтрализуют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют
этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия,
водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом
магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле
(гексан:этилацетат=2:1), получая соединение настоящего изобретения (131 мг), имеющее
следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,21 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (ДМСО-d₆): δ 11,74 (шс, 1H), 10,26 (шс, 1H), 8,13 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,89-7,84
(м, 2H), 7,74 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 3H), 7,28 (д, J=8,1 Гц, 1H),
7,26 (с, 1H), 6,24 (с, 1H), 2,87 (с, 2H), 1,27 (с, 6H).

Пример 37(1)

(Z)-2-(6-Формиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



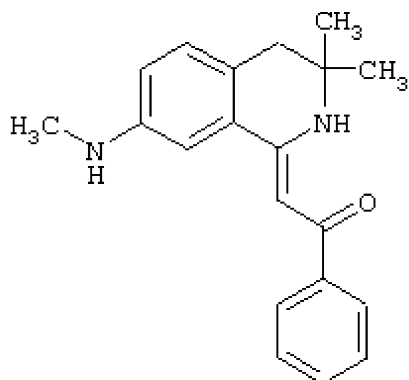
По такой же методике, как описано в примере 37, используя соединение, полученное в
примере 40, вместо соединения, полученного в примере 14(3), получают следующее
соединение настоящего изобретения.

ТСХ: Rf 0,40 (гексан:этилацетат=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,79 (шс, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,97-7,92 (м, 2H), 7,80 (д, J=8,4 Гц,
1H), 7,63 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 3H), 7,37 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 6,27
(с, 1H), 2,89 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 38

(Z)-2-(7-Метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К суспензии литийалюминийгидрида (77 мг) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляют раствор соединения, полученного в примере 37 (131 мг), в тетрагидрофуране (4 мл) и смесь перемешивают в течение 4 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор сульфата натрия и фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1), получая соединение настоящего изобретения (73 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,41 (гексан:этилацетат=2:1).

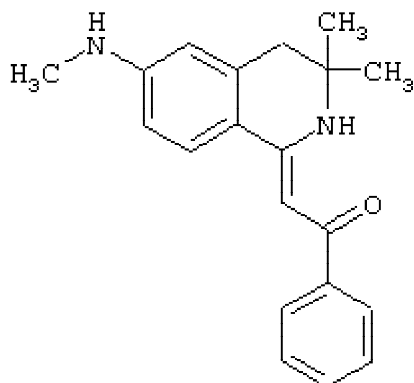
ЯМР (CDCl₃): δ 11,85 (шс, 1H), 7,97-7,91 (м, 2H), 7,46-7,40 (м, 3H), 7,03 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,78 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Примеры 38(1)-38(2)

По такой же методике, как описано в примере 38, используя соединения, полученные в примере 37(1) или примере 30(4), вместо соединения, полученного в примере 37, получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 38(1)

(Z)-2-(6-Метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

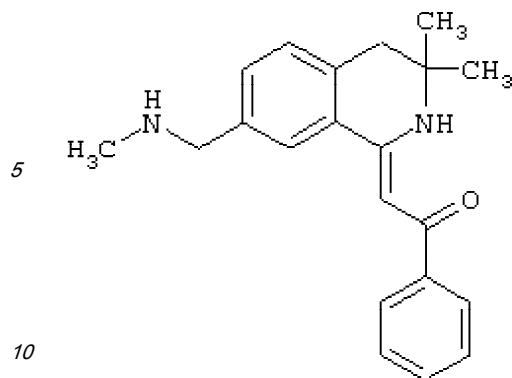


ТСХ: Rf 0,69 (гексан:этилацетат=1:4).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,85 (шс, 1H), 7,97-7,91 (м, 2H), 7,66 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 3H), 6,51 (дд, J=8,7, 2,4 Гц, 1H), 6,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,14 (шс, 1H), 2,91 (с, 3H), 2,80 (с, 2H), 1,36 (с, 6H).

Пример 38(2)

(Z)-2-(7-Метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он

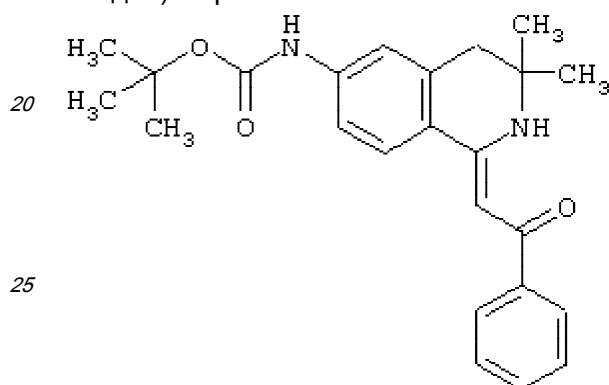


ТСХ: Rf 0,29 (гексан:этилацетат:изопропиламин=10:2:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,86 (ш, 1H), 7,98-7,95 (м, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,47-7,37 (м, 4H), 7,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,89 (с, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).

15 Пример 39

(Z)-2-(6-трет-Бutoxикарбониламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К суспензии соединения, полученного в примере 15 (965 мг), в трет-бутаноле (15 мл) добавляют триэтиламин (0,460 мл) и дифенилфосфорилиазид (0,710 мл) и смесь перемешивают в течение 3 часов при 100°C. Реакционной смеси дают возможность охладиться, разбавляют этилацетатом и затем промывают последовательно водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1), получая соединение настоящего изобретения (1,04 г), имеющего следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,58 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,81 (шс, 1H), 7,96-7,91 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 4H), 7,16 (дд, J=8,7, 2,7 Гц, 1H), 6,64 (шс, 1H), 6,26 (с, 1H), 2,87 (с, 2H), 1,54 (с, 9H), 1,35 (с, 6H).

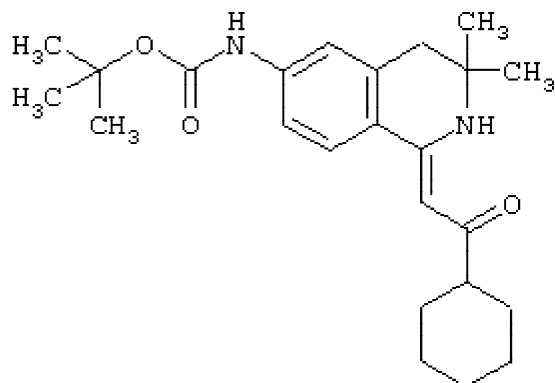
40 Примеры 39(1)-39(4)

По такой же методике, как описано в примере 39, используя соединения, полученные в примере 15(3), примере 15(4), примере 15(13) или примере 15(14), вместо соединения, полученного в примере 15, получают следующие соединения настоящего изобретения.

45 Пример 39(1)

(Z)-2-(6-трет-Бutoxикарбониламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

50

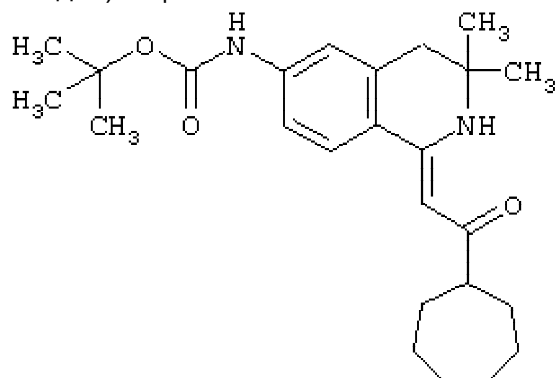


ТСХ: Rf 0,17 (гексан:этилацетат=5:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,30 (ш, 1H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,12 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,61 (ш, 1H), 5,56 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,26 (м, 1H), 1,89-1,78 (м, 4H), 1,68 (м, 1H), 1,58-1,24 (м, 20H).

Пример 39(2)

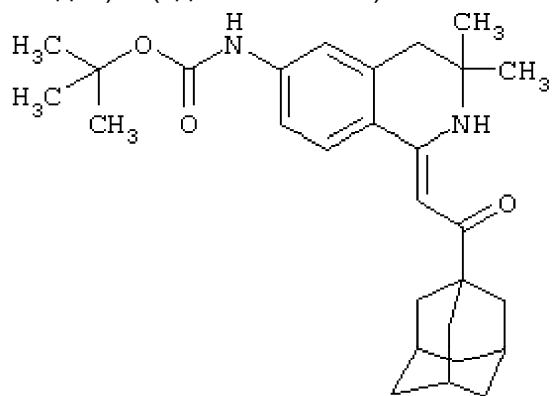
(Z)-2-(6-трет-Бутоксикарбониламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он



30 ТСХ: Rf 0,42 (гексан:этилацетат=3:1).

Пример 39(3)

(Z)-2-(6-трет-Бутоксикарбониламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

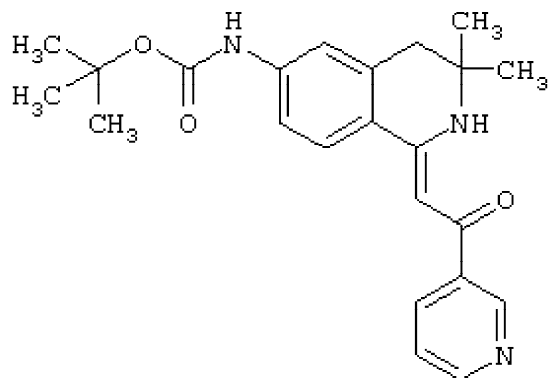


45 ТСХ: Rf 0,42 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,48 (ш, 1H), 7,64 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 6,60 (ш, 1H), 5,71 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,53 (с, 9H), 1,28 (с, 6H).

Пример 39(4)

50 (Z)-2-(6-трет-Бутоксикарбониламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-он

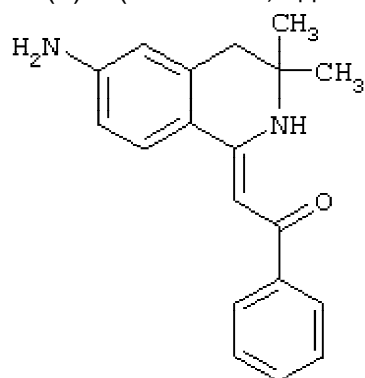


ТСХ: Rf 0,41 (метиленхлорид:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (ш, 1H), 9,14 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,65 (дд, J=5,0, 1,5 Гц, 1H), 8,21 (ддд, J=8,5, 1,5, 1,5 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,49 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=8,5, 5,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,21 (с, 1H), 2,88 (с, 2H), 1,54 (с, 9H), 1,37 (с, 6H).

Пример 40

(Z)-2-(6-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К соединению, полученному в примере 39 (1,04 г), добавляют раствор 4 н. хлористоводородной кислоты в диоксане (20 мл) и смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют метанол до тех пор, пока она не станет однородной, и смесь перемешивают в течение 1 часа при 50°C. К реакционной смеси добавляют насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют смесью этилацетата и тетрагидрофурана. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат-3:1→хлороформ), получая соединение настоящего изобретения (458 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,29 (гексан:этилацетат=1:1).

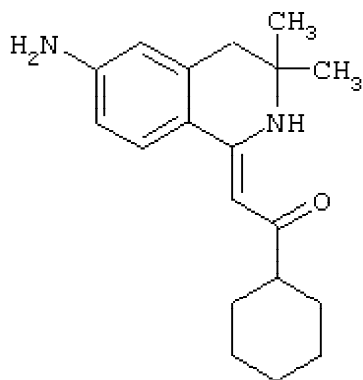
ЯМР (CDCl₃): δ 11,84 (шс, 1H), 7,96-7,91 (м, 2H), 7,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 3H), 6,59 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 6,46 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,21 (с, 1H), 4,00 (шс, 2H), 2,78 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Примеры 40(1)-40(4)

По такой же методике, как описано в примере 40, используя одно из соединений, выбранных из полученных в примерах 39(1)-39(4), вместо соединения, полученного в примере 39, получают соединения настоящего изобретения.

Пример 40(1)

(Z)-2-(6-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он

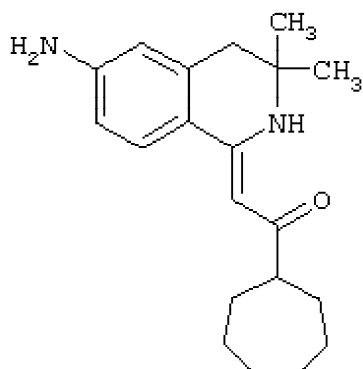


ТСХ: Rf 0,11 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,33 (ш, 1H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 3,94 (ш, 2H), 2,72 (с, 2H), 2,25 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,89-1,78 (м, 4H), 1,68 (м, 1H), 1,58-1,20 (м, 11H).

Пример 40(2)

(Z)-2-(6-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

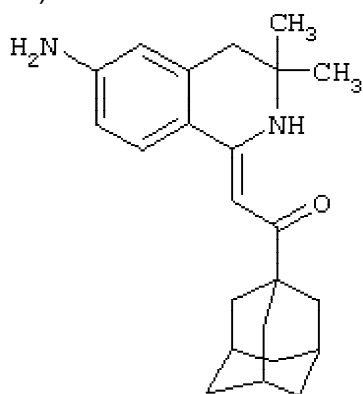


ТСХ: Rf 0,14 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,25 (ш, 1H), 7,51 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,47 (с, 1H), 3,93 (ш, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,41 (тт, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 1,94-1,88 (м, 2H), 1,82-1,45 (м, 10H), 1,28 (с, 6H).

Пример 40(3)

(Z)-2-(6-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



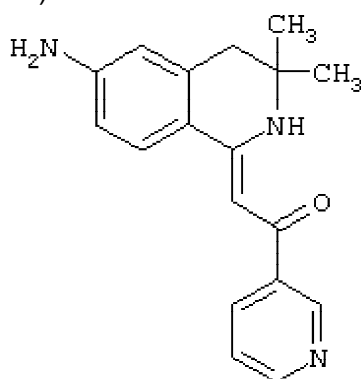
ТСХ: Rf 0,12 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,51 (ш, 1H), 7,54 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,42 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,65 (с, 1H), 3,94 (ш, 2H), 2,71 (с, 2H), 2,05 (ш, 3H), 1,91 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,28 (с, 6H).

Пример 40(4)

(Z)-2-(6-Амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-3-

ил)этан-1-он

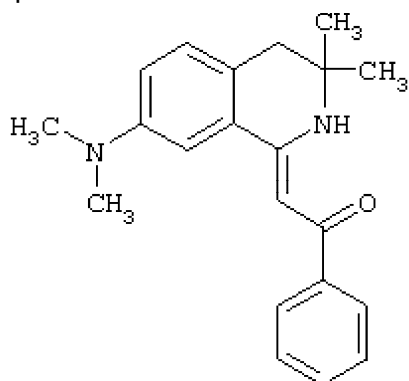


ТСХ: Rf 0,39 (метиленхлорид:метанол=10:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,86 (ш, 1H), 9,13 (дд, J=2,0, 1,0 Гц, 1H), 8,64 (дд, J=4,5, 2,0 Гц, 1H), 8,21 (ддд, J=8,0, 2,0, 2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,35 (ддд, J=8,0, 4,5, 1,0 Гц, 1H), 6,61 (дд, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 6,47 (д, J=2,5 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,04 (ш, 2H), 2,80 (с, 2H), 1,37 (с, 6H).

Пример 41

(Z)-2-(7-Диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



К раствору соединения, полученного в примере 38 (49 мг), в тетрагидрофуране (2 мл) добавляют уксусную кислоту (0,10 мл), 35% водный раствор формальдегида (0,14 мл) и триацетоксиборогидрид натрия (340 мг) и смесь перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь добавляют к насыщенному водному раствору бикарбоната натрия и смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан: этилацетат=9:1), получая соединение настоящего изобретения (25 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,54 (гексан:этилацетат=2:1).

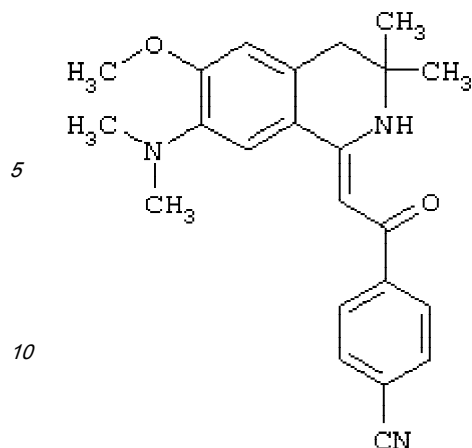
ЯМР (CDCl₃): δ 11,90 (шс, 1H), 7,97-7,90 (м, 2H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,13 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 3,01 (с, 6H), 2,79 (с, 2H), 1,35 (с, 6H).

Примеры 41(1) - 41(2)

По такой же методике, как описано в примере 41, используя соединения, полученные в примере 11(133) или примере 11(134), вместо соединения, полученного в примере 38, получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 41(1)

(Z)-2-(7-Диметиламино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он

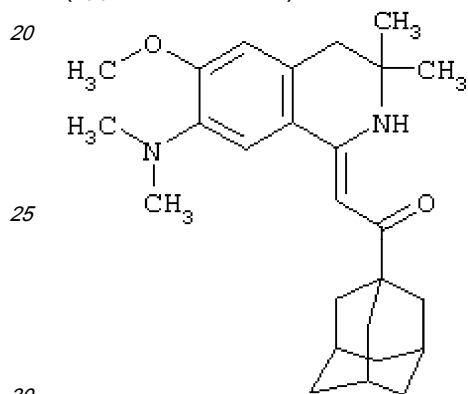


ТСХ: Rf 0,26 (гексан:этилацетат=1:1).

15 ЯМР (CDCl₃): δ 11,97 (ш, 1H), 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,72 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,14 (с, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,85 (с, 8H), 1,38 (с, 6H).

Пример 41(2)

(Z)-2-(7-Диметиламино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он

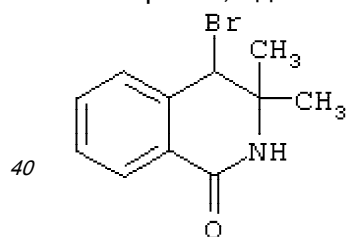


ТСХ: Rf 0,47 (гексан:этилацетат=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,56 (ш, 1H), 7,25 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,83 (с, 6H), 2,76 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,92 (ш, 6H), 1,75 (ш, 6H), 1,30 (с, 6H).

Ссылочный пример 9

35 4-Бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-он



К триоксиду углерода (5 мл) добавляют 3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-он (200 мг) и N-бромсукцинимид (223 мг), добавляют бензоилпероксид (24 мг), смесь перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре и кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Реакционной смеси дают возможность охладиться и агрегированную массу, которая образуется, отфильтровывают. Фильтрат последовательно промывают водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток промывают смесью (гексан: этилацетат=4:1), получая соединение настоящего изобретения (196 мг), имеющее следующие физические данные.

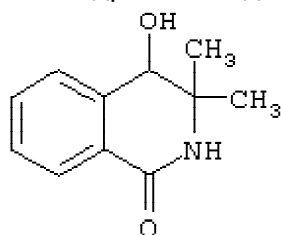
ТСХ: Rf 0,37 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 8,10 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,5 Гц, 1H),

7,46 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 5,98 (ш, 1H), 5,11 (с, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,37 (с, 3H).

Ссылочный пример 10

4-Гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-он

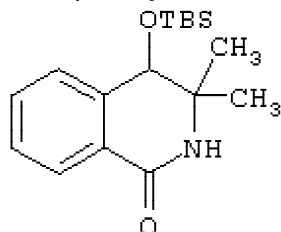


К смеси диоксана (100 мл) и воды (20 мл) добавляют соединение, полученное в
ссылочном примере 9 (6,57 г), и ацетат натрия (21,2 г) и смесь кипятят с обратным
холодильником в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляют карбонат калия (10,6 г)
и смесь перемешивают на протяжении ночи при комнатной температуре. Реакционную
смесь концентрируют, к остатку добавляют этилацетат и смесь фильтруют. Водный слой
фильтрата экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают
насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния
и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:
этилацетат=3:2), получая соединение настоящего изобретения (2 г), имеющее следующие
физические данные.

TCX: Rf 0,28 (этилацетат:гексан=1:1).

Ссылочный пример 11

4-трет-Бутилдиметилсилилокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-он



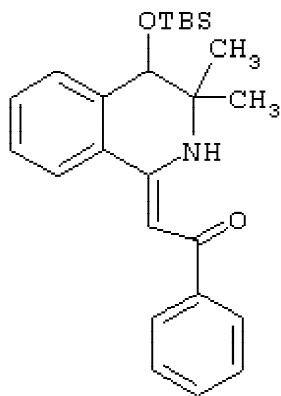
К метиленхлориду (10 мл) добавляют соединение, полученное в ссылочном примере 10
(1,0 г), и трет-бутилдиметилсилилхлорид (784 мг), затем добавляют имидазол (708 мг) и
смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре. К реакционной смеси
добавляют метиленхлорид (10 мл), диметилформамид (5 мл) и триэтиламин (0,5 мл) и
смесь перемешивают на протяжении ночи. Реакционную смесь выливают в смесь лед-вода
и экстрагируют смесью гексана и этилацетата (1:3). Экстракт последовательно промывают
водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом
магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле
(гексан:этилацетат=3:1), получая соединение настоящего изобретения (632 мг), имеющее
следующие физические данные.

TCX: Rf 0,61 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 8,02 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,5 Гц, 1H),
7,45-7,35 (м, 2H), 5,80 (ш, 1H), 4,65 (с, 1H), 1,26 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 0,93 (с,
9H), 0,14 (с, 3H), 0,00 (с, 3H).

Ссылочный пример 12

(Z)-2-(4-трет-Бутилдиметилсилилокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-он
илиден)-1-фенилэтан-1-он



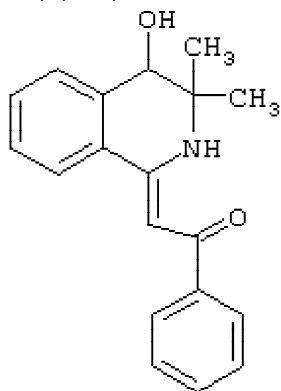
По такой же методике, как описано в ссылочных примерах 6-11, используя соединение, полученное в ссылочном примере 11, вместо соединения, полученного в ссылочном примере 5, получают соединение настоящего изобретения, имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,56 (хлороформ:гексан=1:5).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,66 (ш, 1H), 7,95 (м, 2H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,55-7,30 (м, 6H), 6,32 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 0,95 (с, 9H), 0,15 (с, 3H), 0,06 (с, 3H).

Пример 42

(Z)-2-(3,3-Диметил-4-гидрокси-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



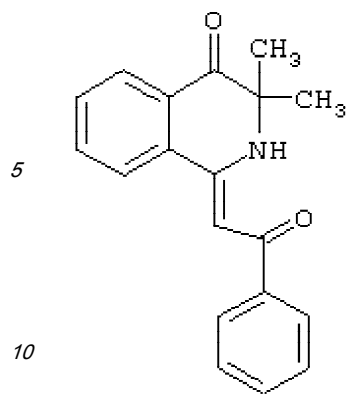
Соединение, полученное в ссылочном примере 12 (810 мг), растворяют в тетрагидрофуране (10 мл), добавляют фторид тетрабутиламмония (4,0 мл, 1,0 М раствор в тетрагидрофуране) при 0°C и смесь перемешивают в течение 3 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в смесь лед-вода и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают хлористоводородной кислотой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=4:1→3:2), получая соединение настоящего изобретения (566 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,52 (этилацетат:гексан=1:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,65 (ш, 1H), 7,94 (м, 2H), 7,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,40 (м, 6H), 6,37 (с, 1H), 4,55 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,11 (д, J=7,5 Гц, 1H), 1,37 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Пример 43

(Z)-2-(3,3-Диметил-4-оксо-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он



Соединение, полученное в примере 42 (428 мг), растворяют в метиленхлориде (40 мл), добавляют пиридинийхлорхромат (2793 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивают в течение 6 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=9:1→1:1), получая соединение настоящего изобретения (137 мг), имеющее следующие физические данные.

ТСХ: Rf 0,31 (этилацетат:гексан=1:5).

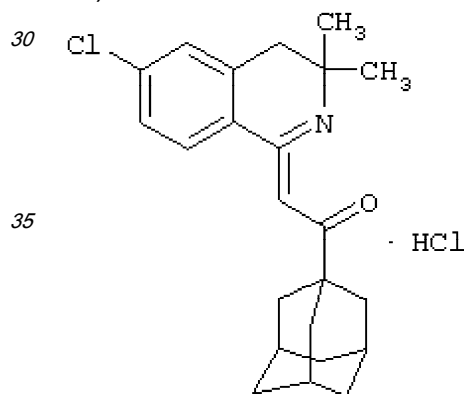
ЯМР (CDCl₃): δ 12,22 (ш, 1H), 8,17 (дд, J=7,5, 1,5 Гц, 1H), 8,06 (м, 1H), 7,97 (м, 2H), 7,76 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J=7,5, 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,55-7,40 (м, 3H), 6,60 (с, 1H), 1,60 (с, 6H).

Примеры 44-44(4)

Превращением в соответствующие соли соединений, полученных в примере 11(80) или примере 14(8), по общепринятой методике получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 44

Гидрохлорид (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-она

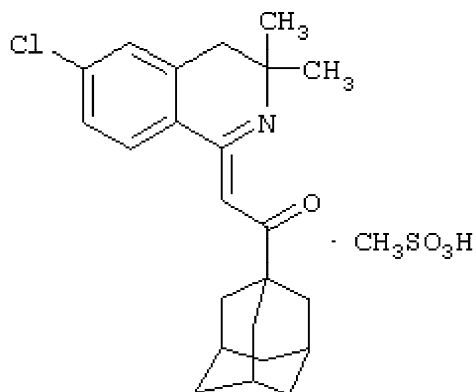


ТСХ: Rf 0,25 (этилацетат:гексан=1:10).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,50 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,6 (ш, 2H), 2,95 (с, 2H), 2,09 (м, 3H), 1,95 (м, 6H), 1,75 (м, 6H), 1,49 (с, 6H).

Пример 44(1)

Метансульфонат (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-она

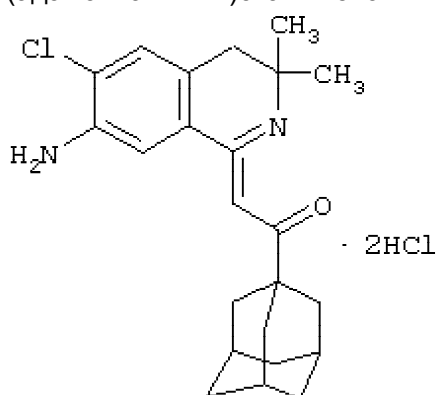


ТСХ: Rf 0,25 (этилацетат:гексан=1:10).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,47 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 4,6 (ш, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,85 (с, 3H), 2,12 (м, 3H), 1,96 (м, 6H), 1,76 (м, 6H), 1,55 (с, 6H).

Пример 44(2)

Бисгидрохлорид (Z)-2-(7-амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-она

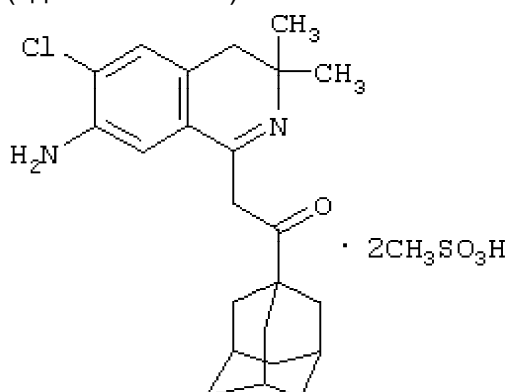


ТСХ: Rf 0,68 (этилацетат:гексан=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,22 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 2,91 (с, 2H), 2,12 (м, 3H), 1,98 (м, 6H), 1,76 (м, 6H), 1,59 (с, 6H).

Пример 44(3)

Бисметансульфонат (Z)-2-(7-амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-она

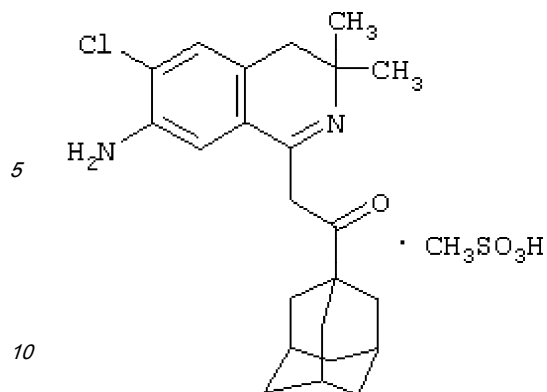


ТСХ: Rf 0,68 (этилацетат:гексан=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,58 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 4,94 (ш, 6H), 2,99 (с, 2H), 2,85 (с, 6H), 2,09 (м, 3H), 1,95 (м, 6H), 1,74 (м, 6H), 1,53 (с, 6H).

Пример 44(4)

Метансульфонат (Z)-2-(7-амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-она

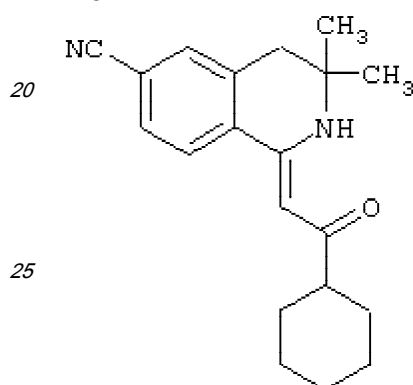


ТСХ: Rf 0,68 (этилацетат:гексан=1:2).

ЯМР (CDCl₃): δ 7,34 (с, 1H), 7,15 (с, 1H), 4,81 (ш, 2H), 3,46 (ш, 3H), 2,86 (с, 2H), 2,83 (с, 3H), 2,05 (м, 3H), 1,96 (м, 6H), 1,73 (м, 6H), 1,46 (с, 6H).

15 Пример 45

(Z)-2-(6-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он



30 К раствору соединения, полученного в примере 30(9) (488 мг), в 1,4-диоксане (10 мл) добавляют пиридин (0,36 мл), добавляют трифторуксусный ангидрид (0,32 мл) при охлаждении льдом и смесь перемешивают в течение 15 минут. Смесь сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (гексан:этилацетат=15:1→13:1), получая соединение настоящего изобретения (305 мг), имеющее следующие физические данные.

35 ТСХ: Rf 0,44 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,18 (ш, 1H), 7,80 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,31 (тт, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 1,89-1,80 (м, 4H), 1,70 (м, 1H), 1,51-1,20 (м, 11H).

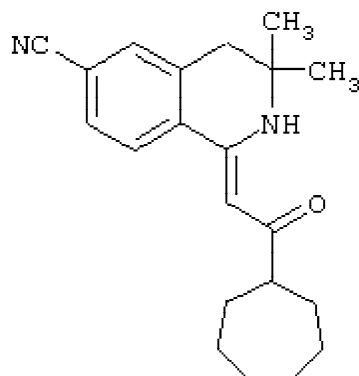
40 Примеры 45(1)-45(2)

По такой же методике, как описано в примере 45, используя соединения, полученные в примере 30(10) или 30(11), вместо соединения, полученного в примере 30(9), получают следующие соединения настоящего изобретения.

Пример 45(1)

45 (Z)-2-(6-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он

50

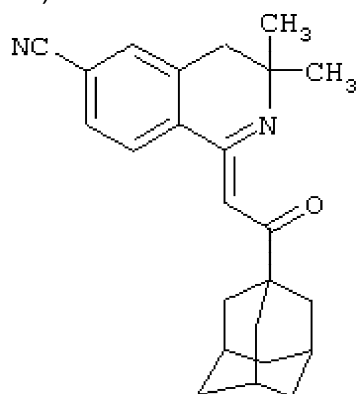


ТСХ: Rf 0,45 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,09 (ш, 1H), 7,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,47 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,48 (тт, J=10,0, 4,0 Гц, 1H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,83-1,45 (м, 10H), 1,29 (с, 6H).

Пример 45(2)

(Z)-2-(6-Циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он



ТСХ: Rf 0,48 (гексан:этилацетат=3:1).

ЯМР (CDCl₃): δ 11,34 (ш, 1H), 7,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,5 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,06 (ш, 3H), 1,90 (ш, 6H), 1,74 (ш, 6H), 1,30 (с, 6H).

Фармацевтическая композиция 1

Следующие компоненты смешивали общепринятым способом, сушили и прессовали, получая при этом 100 таблеток, каждая из которых содержит 50 мг активного ингредиента.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он	5,0 г
Кальциевая соль карбоксиметилцеллюлозы	
(дезинтегрирующий агент)	0,2 г
Стеарат магния (смазывающий агент)	0,1 г
Микрокристаллическая целлюлоза	4,7 г

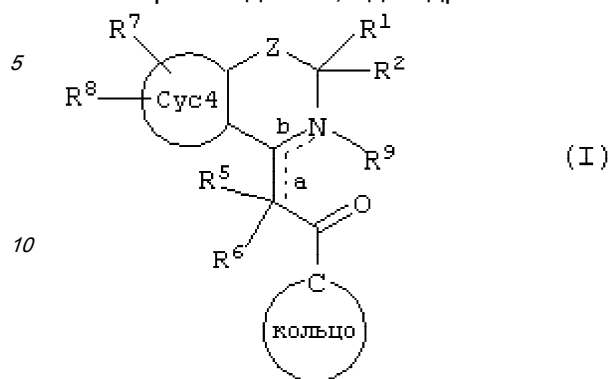
Фармацевтическая композиция 2

Следующие компоненты смешивали общепринятым способом. Раствор стерилизовали общепринятым способом, каждую ампулу заполняли 5 мл порциями раствора и раствор сушили вымораживанием, получая при этом 100 ампул, каждая из которых содержит 20 мг активного ингредиента.

(Z)-2-(3,3-Диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он	2,0 г
Маннит	20 г
Дистиллированная вода	1000 мл

Формула изобретения

1. Производное 3,4-дигидроизохинолина формулы (I)



15 где R¹ и R² представляют, каждый независимо,

- 1) водород или
- 2) C1-4-алкил или

R¹ и R², взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют Сус1, при условии, что R¹ и R² не представляют водород одновременно,

20 Z представляет

- 1)-CR³R⁴ или
- 2) -O-,

R³ и R⁴ представляют, каждый независимо,

- 1) водород,
- 2) C1-4-алкил,
- 3) гидроксид или

25 R³ и R⁴, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C3-8-циклоалкил или -C(O)-,

R⁵ и R⁶ представляют, каждый независимо

- 1) водород или
- 2) C1-4-алкил или

30 R⁵ и R⁶, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C3-8-циклоалкил или 3-8-членный моноциклическое гетероциклическое кольцо, включающее один гетероатом кислорода,

35 Сус1 представляет

- 1) C3-8-циклоалкил или
- 2) 3-8-членное моноциклическое гетерокольцо, включающее один гетероатом,

выбранный из кислорода или азота, Сус1 может быть замещен R¹⁰, R¹⁰ представляет

- 1) C1-4-алкил, 2) гидроксид, 3) -COOR¹¹, 4) кето или 5) -COR¹³,

40 R¹¹ представляет водород или C1-4-алкил,

R¹³ представляют 1) C1-4-алкил,

R⁷ и R⁸ представляют, каждый независимо,

- 1) водород,
- 2) C1-4-алкил,
- 3) C1-8-алкокси,
- 4) гидроксид,
- 5) циано,

45 6) галоген,

7) -COOR¹⁴,

8) -CONR¹⁵R¹⁶,

9) Сус2А,

50 10) C2-4-алкинил,

11) $-NR^{51}R^{52}$,

12) нитро,

13) формил,

14) C2-5-ацил,

5 15) C1-4-алкил, замещенный гидроксильной группой, C1-4-алкокси, Cys2A, $-NR^{51}R^{52}$ или $-NR^{53}$ -Cys2A,

16) $-NR^{54}COR^{55}$,

17) $-NR^{56}SO_2R^{57}$,

18) $-SO_2NR^{58}R^{59}$,

10 19) C2-4-алкенил, замещенный $COOR^{14}$,

20) $-CH=N-OH$,

21) $-(C1-4-алкилен)-NR^{60}-(C1-4-алкилен)-R^{61}$ или R^{14} представляет водород или C1-4-алкил, R^{15} и R^{16} представляют, каждый независимо, водород или C1-4-

алкил, R^{51} и R^{52} , R^{58} и R^{59} представляют, каждый независимо, водород или C1-4-алкил,

15 R^{53} , R^{54} , R^{56} и R^{60} представляют, каждый независимо, водород или C1-4-алкил,

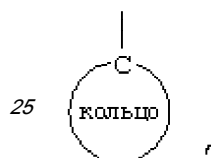
R^{55} представляет водород или C1-4-алкил,

R^{57} представляет C1-4-алкил,

R^{61} представляет $-NR^{62}R^{63}$,

20 R^{62} и R^{63} представляют, каждый независимо, водород или C1-4-алкил, Cys2A

представляет C3-10 моноциклическое карбокольцо или 3-10 членное моноциклическое гетерокольцо, содержащее 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода и азота,



далее обозначается как "кольцо", представляет Cys2, но атом, который присоединен к карбонилу, является углеродом. Cys2 представляет

30 1) C3-15-моно-, -би- или -трициклическое (конденсированное) карбокольцо или

2) 3-10-членное моно- или -бициклическое (конденсированное) гетерокольцо, включающее 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы,

Cys2 и Cys2A, каждый независимо, может быть замещен 1-3 R^{17} , R^{17} представляет 1) C1-8-алкил, 2) C2-4-алкинил, 3) C1-4-алкокси, 4) C1-4-алкилтио, 5) гидроксильная группа, 6)

35 галоген, 7) нитро, 8) карбокси, 9) формил, 10) циано, 11) $-NR^{18}R^{19}$, 12) фенил, 13) C1-C4-

алкил или C1-4-алкокси, который может быть замещен 1-3 R^{21} , 14) $-COOR^{27}$, 15) $-COR^{29}$, 16) $-NR^{31}COR^{32}$, 17) $-SO_2R^{33}$, 18) $-NR^{34}SO_2R^{35}$ или 19) $-SOR^{64}$,

R^{18} и R^{19} , R^{31} и R^{34} представляют, каждый независимо, водород или C1-4-алкил,

R^{21} представляет гидроксильную группу или галоген,

40 R^{64} представляет C1-4-алкил,

R^{27} , R^{29} , R^{32} , R^{33} и R^{35} представляют

1) C1-8-алкил, или 2) фенил,

Cys4 представляет кольцо бензола или тиафена,

а (называется ниже пунктирной линией а) и

45 ----

б (называется ниже пунктирной линией б)

представляют 1) связь или 2) двойную связь.

R^9 1) отсутствует или 2) представляет водород, при условии, что

50 1) когда пунктирная линия а представляет связь, то пунктирная линия б представляет двойную связь и R^9 отсутствует,

2) когда пунктирная линия а представляет двойную связь, то пунктирная линия б представляет связь, и R^9 представляет водород и R^6 отсутствует, и

3) исключен 2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он), или его нетоксичная соль.

2. Соединение по п.1, где Сус4 представляет бензольное кольцо.

3. Соединение по п.1, где Сус4 представляет тиофеновое кольцо.

5 4. Соединение по п.2, где Z представляет $-CR^3R^4-$ и "кольцо" представляет собой С3-15-членное моно-, би- или трициклическое (конденсированное) карбоциклическое кольцо.

5. Соединение по п.2, где Z представляет $-CR^3R^4-$ и "кольцо" представляет собой 3-10-членное моно- или бициклическое (конденсированное) гетерокольцо, включающее 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы.

10 6. Соединение по п.2, где Z представляет -О- и "кольцо" является С3-15-моно-, -би- или -трициклическим (конденсированным) карбоциклическим кольцом.

7. Соединение по п.2, где Z представляет -О- и кольцо является С3-10-членным моно- или бициклическим (конденсированным) кольцом, включающим 1-2 гетероатома, выбранных из кислорода, азота и серы.

15 8. Соединение по п.4, которое представляет собой

(1) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(2) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-

метоксикарбонилфенил)этан-1-он,

(3) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклопентилэтан-1-он,

20 (4) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метилфенил)этан-1-он,

(5) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-метилфенил)этан-1-он,

(6) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилфенил)этан-1-

25 он,

(7) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-хлорфенил)этан-1-он,

(8) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-хлорфенил)этан-1-он,

(9) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклобутилэтан-1-он,

(10) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

30 (11) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-хлорфенил)этан-1-он,

(12) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(13) (Z)-2-(3,3,5-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

35 (14) (Z)-2-(3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он.

(15) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-2-ил)этан-1-он,

(16) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метоксифенил)этан-1-он,

40 (17) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-метоксифенил)этан-1-он,

(18) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-фторфенил)этан-1-он,

(19) (Z)-2-(3,3,7-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

45 (20) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-1-ил)этан-1-он,

(21) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он,

(22) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-фторфенил)этан-1-он,

50 он, (23) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-фторфенил)этан-1-он,

(24) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-2-метил-1-фенилэтан-1-

он,

(25) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-циклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(26) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-циклопентан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(27) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-циклогептан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(28) (Z)-2-(3,3-диэтил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(29) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-

метоксикарбонилфенил)этан-1-он,

(30) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-циклобутан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(31) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-3,4,5,6-тетрагидропиран]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(32) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-1'-метилпиперидин]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(33) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-трифторметилфенил)этан-1-он,

(34) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-трифторметилфенил)этан-1-он,

(35) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-трифторметилфенил)этан-1-он,

(36) (Z)-2-(3,3,6,8-тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(37) (Z)-2-(8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(38) (Z)-2-(6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(39) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-пиперидин]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(40) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,6-диметилфенил)этан-1-он,

(41) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-4'-этоксикарбонилциклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(42) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклододецилэтан-1-он,

(43) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-трет-бутилфенил)этан-1-он,

(44) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-4'-оксоциклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(45) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-изопропилфенил)этан-1-он,

(46) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклооктилэтан-1-он,

(47) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-метилциклогексил)этан-1-он,

(48) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-этилфенил)этан-1-он,

(49) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-бутилфенил)этан-1-он,

(50) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-фенилциклогексил)этан-1-он,

(51) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-пропилфенил)этан-1-он,

(52) 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-фенилбутан-1-он,

(53) 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-фенилпентан-1-он

(54) (Z)-цис-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-

метилциклогексил)этан-1-он,

(55) (Z)-транс-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метилциклогексил)этан-1-он,

(56) (Z)-транс-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-метилциклогексил)этан-1-он,

(57) (Z)-цис-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-метилциклогексил)этан-1-он,

(58) (Z)-цис-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилциклогексил)этан-1-он,

(59) (Z)-транс-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилциклогексил)этан-1-он,

(60) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-трифторметоксифенил)этан-1-он,

(61) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(62) (Z)-2-(5-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(63) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(64) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(65) (Z)-2-(6-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(66) (Z)-2-(5-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-

он,

(67) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-пентилбицикло[2.2.2]октан-1-ил)этан-1-он,

(68) (Z)-транс-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-трет-бутилциклогексил)этан-1-он,

(69) (Z)-2-(3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(70) (Z)-2-(спиро[3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-4,1'-циклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(71) (Z)-2-(6,7-диметокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(72) (Z)-2-(спиро[3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-4,1'-циклопентан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(73) 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-циклопентилэтан-1-он,

(74) 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-циклогептилэтан-1-он,

(75) 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-фенилпропан-1-он,

(76) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-циановенил)этан-1-он,

(77) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-циановенил)этан-1-он,

(78) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-трифторметоксифенил)этан-1-он,

(79) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-циановенил)этан-1-он,

(80) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-трифторметоксифенил)этан-1-он,

(81) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-карбоксифенил)этан-1-он,

(82) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-карбоксифенил)этан-1-он,

(83) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-4'-карбоксиклогексан]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(84) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-гидроксифенил)этан-1-он,

(85) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-

гидроксифенил)этан-1-он,

(86) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-

гидроксифенил)этан-1-он,

(87) (Z)-2-(6-гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

5 фенилэтан-1-он,

(88) 2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-2-метил-1-фенилпропан-1-он,

(89) 1-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)циклопентилфенилкетон,

(90) 1-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)циклогексилфенилкетон,

(91) 4-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-3,4,5,6-тетрагидропиран-4-

10 илфенилкетон,

(92) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,1'-4'-гидроксициклогексан]-1-

илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(93) (Z)-2-(спиро[3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-1'-ацетилпиперидин]-1-илиден)-1-

фенилэтан-1-он,

15 (94) (Z)-2-(6-фенил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(95) (Z)-2-(6-(пиридин-3-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(96) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-

20 гидроксиметилфенил)этан-1-он,

(97) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-

гидроксиметилфенил)этан-1-он,

(98) (Z)-2-(7-изопропил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

фенилэтан-1-он,

25 (99) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(100) (Z)-2-(7-этил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(101) (Z)-2-(7-трет-бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

30 фенилэтан-1-он,

(102) (Z)-2-(7-пропил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(103) (Z)-2-(7-бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

35 (104) (Z)-2-(7-бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(105) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(106) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

40 циклогептилэтан-1-он,

(107) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он,

(108) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианфенил)этан-1-он,

45 (109) (Z)-2-(7-трет-бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(110) (Z)-2-(7-трет-бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(111) (Z)-2-(7-трет-бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он,

50 (112) (Z)-2-(7-трет-бутил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианфенил)этан-1-он,

(113) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-

- цианофенил)этан-1-он,
 (114) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-
 цианофенил)этан-1-он,
 (115) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-
 5 метоксифенил)этан-1-он,
 (116) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-
 метоксифенил)этан-1-он,
 (117) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогексилэтан-1-он,
 10 (118) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогептилэтан-1-он,
 (119) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогексилэтан-1-он,
 (120) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 15 циклогептилэтан-1-он,
 (121) (Z)-2-(3,3,7-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-
 1-он,
 (122) (Z)-2-(3,3,7-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-
 1-он,
 20 (123) (Z)-2-(3,3,7-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-
 метоксифенил)этан-1-он,
 (124) (Z)-2-(3,3,7-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-
 цианофенил)этан-1-он,
 (125) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-нитрофенил)этан-
 25 1-он,
 (126) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-нитрофенил)этан-
 1-он,
 (127) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-нитрофенил)этан-
 1-он,
 30 (128) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,5-
 диметоксифенил)этан-1-он,
 (129) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,4-
 диметоксифенил)этан-1-он,
 (130) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 35 (нафталин-1-ил)этан-1-он,
 (131) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(антрацен-9-
 ил)этан-1-он,
 (132) (Z)-2-(3,3,7-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-
 ил)этан-1-он,
 40 (133) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 (адамантан-1-ил)этан-1-он,
 (134) (Z)-2-(7-бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-1-
 ил)этан-1-он,
 (135) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-
 45 цианофенил)этан-1-он,
 (136) (Z)-2-(8-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-
 цианофенил)этан-1-он,
 (137) (Z)-2-(8-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогексилэтан-1-он,
 50 (138) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-
 1-ил)этан-1-он,
 (139) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-
 1-ил)этан-1-он,

(140) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(141) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-бромфенил)этан-1-он,

5 (142) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилтиофенил)этан-1-он,

(143) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-диметиламинофенил)этан-1-он,

10 (144) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-мезилфенил)этан-1-он,

(145) (Z)-2-(8-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(146) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,4-дихлорфенил)этан-1-он,

15 (147) (Z)-2-(6-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(148) (Z)-2-(6-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

20 (149) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метилнафталин-1-ил)этан-1-он,

(150) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-фторнафталин-1-ил)этан-1-он,

(151) (Z)-2-(7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

25 (152) (Z)-2-(спиро[6-хлор-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-3,4,5,6-тетрагидропиран]-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(153) (Z)-2-(спиро[6-хлор-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-3,4,5,6-тетрагидропиран]-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

30 (154) (Z)-2-(спиро[6-хлор-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-3,4'-3,4,5,6-тетрагидропиран]-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(155) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(норадамантан-1-ил)этан-1-он,

(156) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(норадамантан-1-ил)этан-1-он,

35 (157) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-хлор-4-мезилфенил)этан-1-он,

(158) (Z)-2-(6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

40 (159) (Z)-2-(6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(160) (Z)-2-(7-бром-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(161) (Z)-2-(5-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

45 (162) (Z)-2-(3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(163) (Z)-2-(3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

50 (164) (Z)-2-(7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(165) (Z)-2-(6-хлор-7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(166) (Z)-2-(6-хлор-7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

циклогептилэтан-1-он,

(167) (Z)-2-(6-хлор-7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(168) (Z)-2-(6-хлор-7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

5 (адамantan-1-ил)этан-1-он,

(169) (Z)-2-(7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(170) (Z)-2-(7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,

10 (171) (Z)-2-(7-амино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(172) (Z)-2-(7-амино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,

15 (173) (Z)-2-(6-хлор-7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(174) (Z)-2-(6-хлор-7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(175) (Z)-2-(6-хлор-7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

20 (176) (Z)-2-(6-хлор-7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,

(177) (Z)-2-(7-диметиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

25 (178) (Z)-2-(7-диметиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,

(179) (Z)-2-(7-диметиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(180) (Z)-2-(7-диметиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

30 (181) (Z)-2-(7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(182) (Z)-2-(7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(183) (Z)-2-(6-метокси-7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

35 (184) (Z)-2-(6-метокси-7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,

(185) (Z)-2-(7-диметиламино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

40 (186) (Z)-2-(7-диметиламино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(187) (Z)-2-(7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

45 (188) (Z)-2-(7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,

(189) (Z)-2-(7-амино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(190) (Z)-2-(7-амино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

50 (191) (Z)-2-(7-бром-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(192) (Z)-2-(7-бром-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(193) (Z)-2-(7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(194) (Z)-2-(7-бром-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

5 (195) (Z)-2-(7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(196) (Z)-2-(7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

10 (197) (Z)-2-(7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(198) (Z)-2-(7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(199) (Z)-2-(7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

15 (200) (Z)-2-(7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(201) (Z)-2-(7-циано-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

20 (202) (Z)-2-(7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(203) (Z)-2-(7-циано-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(204) (Z)-2-(7-циано-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

25 (205) (Z)-2-(7-циано-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(206) (Z)-2-(7-бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

30 (207) (Z)-2-(7-диметиламинометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(208) (Z)-2-(7-бром-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(209) (Z)-2-(7-диметиламинометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

35 (210) (Z)-2-(7-нитро-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(211) (Z)-2-(6-метокси-7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

40 (212) (Z)-2-(7-диметиламинометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(213) (Z)-2-(7-нитро-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(214) (Z)-2-(7-нитро-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

45 (215) (Z)-2-(7-нитро-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(216) (Z)-2-(7-метиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

50 (217) (Z)-2-(7-метиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(218) (Z)-2-(7-метиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(219) (Z)-2-(7-бром-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

- циклогептилэтан-1-он,
 (220) (Z)-2-(6,7-дициано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогексилэтан-1-он,
 (221) (Z)-2-(6,7-дициано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 5 (адамантан-1-ил)этан-1-он,
 (222) (Z)-2-(7-бром-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 (адамантан-1-ил)этан-1-он,
 (223) (Z)-2-(6,7-дициано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогептилэтан-1-он,
 10 (224) (Z)-2-(6,7-дициано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-
 цианофенил)этан-1-он,
 (225) (Z)-2-(7-метиламино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-
 цианофенил)этан-1-он,
 (226) (Z)-2-(7-бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 15 циклогексилэтан-1-он,
 (227) (Z)-2-(7-бром-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогексилэтан-1-он,
 (228) (Z)-2-(6-хлор-7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-
 1-циклогексилэтан-1-он,
 20 (229) (Z)-2-(6-хлор-7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-
 1-циклогептилэтан-1-он,
 (230) (Z)-2-(6-хлор-7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-
 1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
 (231) (Z)-2-(7-бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 25 циклогептилэтан-1-он,
 (232) (Z)-2-(7-бром-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогептилэтан-1-он,
 (233) (Z)-2-(7-нитро-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогептилэтан-1-он,
 30 (234) (Z)-2-(7-диметилсульфамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-
 1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
 (235) (Z)-2-(7-бутоксикарбонил-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-
 илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,. (236) (Z)-2-(7-бутоксикарбонил-6-хлор-3,3-
 диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
 35 (237) (Z)-2-(7-метилсульфамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 (адамантан-1-ил)этан-1-он,
 (238) (Z)-2-(6-хлор-7-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 (адамантан-1-ил)этан-1-он,
 (239) (Z)-2-(7-метокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 40 (адамантан-1-ил)этан-1-он,
 (240) (Z)-2-(7-метокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогексилэтан-1-он,
 (241) (Z)-2-(7-метокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогептилэтан-1-он,
 45 (242) (Z)-2-(6-бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-
 он,
 (243) (Z)-2-(6-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогексилэтан-1-он,
 (244) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 50 циклогексилэтан-1-он,
 (245) (Z)-2-(6-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-
 циклогептилэтан-1-он,
 (246) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

- циклогептилэтан-1-он,
 (247) (Z)-2-(8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
 (248) (Z)-2-(6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
 5 (249) (Z)-2-(8-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
 (250) (Z)-2-(6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
 10 (251) (Z)-2-(3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он,
 (252) (Z)-2-(3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
 (253) (Z)-2-(3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
 15 (254) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он,
 (255) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-хлорфенил)этан-1-он,
 20 (256) (Z)-2-(6,8-дихлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
 (257) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-этоксифенил)этан-1-он,
 (258) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-(адамантан-1-ил)пропан-1-он,
 25 (259) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-хлор-2-метоксифенил)этан-1-он,
 (260) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метокси-4-метилтиофенил)этан-1-он,
 (261) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метокси-4-мезилфенил)этан-1-он,
 30 (262) 2-(6-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилпропан-1-он,
 (263) (Z)-2-(6,7-дихлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
 35 (264) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-бром-2-метоксифенил)этан-1-он,
 (265) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-бром-2-хлорфенил)этан-1-он,
 (266) (Z)-2-(6-бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
 40 (267) (Z)-2-(6-бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
 (268) (Z)-2-(6-бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
 45 (269) (Z)-2-(6-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
 (270) (Z)-2-(7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
 (271) (Z)-2-(7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-50 1-ил)этан-1-он,
 (272) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-формилфенил)этан-1-он,
 (273) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-формил-2-

метоксифенил)этан-1-он,

(274) (Z)-2-(6-хлор-7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(275) (Z)-2-(6-хлор-7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(276) (Z)-2-(6-хлор-7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(277) (Z)-2-(7-формил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(278) (Z)-2-(7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(279) (Z)-2-(7-формил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(280) (Z)-2-(7-формил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(281) (Z)-2-(7-формил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(282) (Z)-2-(7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(283) (Z)-2-(7-формил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(284) (Z)-2-(7-формил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(285) (Z)-2-(7-формил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(286) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-аминофенил)этан-1-он,

(287) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-аминофенил)этан-1-он,

(288) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-аминофенил)этан-1-он,

(289) (Z)-2-(7-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(290) (Z)-2-(7-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(291) (Z)-2-(7-амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(292) (Z)-2-(7-амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(293) (Z)-2-(7-амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(294) (Z)-2-(7-амино-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(295) (Z)-2-(7-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(296) (Z)-2-(7-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(297) (Z)-2-(7-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(298) (Z)-2-(7-амино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(299) (Z)-2-(7-амино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(300) (Z)-2-(7-амино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(301) (Z)-2-(7-амино-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

5 (302) (Z)-2-(6-карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(303) (Z)-2-(7-карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

10 (304) (Z)-2-(7-карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(305) (Z)-2-(6-карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(306) (Z)-2-(6-карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

15 (307) (Z)-2-(7-карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(308) (Z)-2-(7-карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

20 (309) (Z)-2-(7-карбокси-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(310) (Z)-2-(7-карбокси-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(311) (Z)-2-(7-карбокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

25 (312) (Z)-2-(7-карбокси-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(313) (Z)-2-(7-карбокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

30 (314) (Z)-2-(7-карбокси-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(315) (Z)-2-(6-карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(316) (Z)-2-(3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-гидроксифенил)этан-1-он,

35 (317) (Z)-2-(7-гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-1-ил)этан-1-он,

(318) (Z)-2-(7-гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

40 (319) (Z)-2-(5-гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(320) (Z)-2-(6-хлор-7-гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(321) (Z)-2-(7-гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

45 (322) (Z)-2-(7-гидрокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(323) (Z)-2-(7-фенил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

50 (324) (Z)-2-(7-(пиридин-3-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(325) (Z)-2-(6-(морфолин-4-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(326) (Z)-2-(7-(морфолин-4-ил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

фенилэтан-1-он,

(327) (Z)-2-(6-хлор-7-пропоксикарбонил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(328) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-

5 метилсульфинилфенил)этан-1-он,

(329) (Z)-2-(6-циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(330) (Z)-2-(7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

10 (331) (Z)-2-(7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(332) (Z)-2-(7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(333) (Z)-2-(6-ацетил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(334) (Z)-2-(7-гидроксиминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(335) (Z)-2-(6-гидроксиминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

20 (336) (Z)-2-(7-гидроксиминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(337) (Z)-2-(7-гидроксиминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(338) (Z)-2-(7-гидроксиминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(339) (Z)-2-(7-гидроксиминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(340) (Z)-2-(7-гидроксиминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

30 (341) (Z)-2-(7-гидроксиминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(342) (Z)-2-(7-гидроксиминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(343) (Z)-2-(7-гидроксиминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

35 (344) (Z)-2-(7-гидроксиминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(345) (Z)-2-(6-аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

40 (346) (Z)-2-(7-аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(347) (Z)-2-(7-аминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(348) (Z)-2-(7-аминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

45 (349) (Z)-2-(7-аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(350) (Z)-2-(7-аминометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

50 (351) (Z)-2-(7-аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(352) (Z)-2-(7-аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

- (353) (Z)-2-(7-аминометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- (354) (Z)-2-(7-аминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- 5 (355) (Z)-2-(7-аминометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- (356) (Z)-2-(7-циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
- (357) (Z)-2-(7-циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- 10 (358) (Z)-2-(7-циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- (359) (Z)-2-(7-(морфолин-4-ил)метил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(нафталин-1-ил)этан-1-он,
- 15 (360) (Z)-2-(7-(морфолин-4-ил)метил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (361) (Z)-2-(7-(пиперидин-1-ил)метил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (362) (Z)-2-(7-(N-метил-К-(2-диметиламиноэтил)аминометил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- 20 (363) (Z)-2-(7-(N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламинометил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (364) (Z)-2-(7-(N-циклогексиламинометил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- 25 (365) (Z)-2-(6-(морфолин-4-ил)метил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (366) (Z)-2-(6-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (367) (Z)-2-(6-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- 30 (368) (Z)-2-(7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (369) (Z)-2-(7-диметиламинометил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
- 35 (370) (Z)-2-(6-метокси-7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
- (371) (Z)-2-(7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
- (372) (Z)-2-(6-метокси-7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- 40 (373) (Z)-2-(6-хлор-7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
- (374) (Z)-2-(7-метиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
- 45 (375) (Z)-2-(7-диметиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
- (376) (Z)-2-(6-хлор-7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,
- (377) (Z)-2-(7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- 50 (378) (Z)-2-(6-хлор-7-метиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- (379) (Z)-2-(6-хлор-7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-

илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(380) (Z)-2-(7-метиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он.

(381) (Z)-2-(7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(382) (Z)-2-(7-диметиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он.

(383) (Z)-2-(6-хлор-7-метиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(384) (Z)-2-(6-хлор-7-диметиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он.

(385) (Z)-2-(7-метиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он.

(386) (Z)-2-(7-диметиламинометил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(387) (Z)-2-(6-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(388) (Z)-2-(7-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он.

(389) (Z)-2-(6-хлор-7-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(390) (Z)-2-(6-хлор-7-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(391) (Z)-2-(6-хлор-7-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он.

(392) (Z)-2-(7-гидроксиметил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он.

(393) (Z)-2-(7-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он.

(394) (Z)-2-(7-гидроксиметил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-ол.

(395) (Z)-2-(7-гидроксиметил-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклопентилэтан-1-он,

(396) (Z)-2-(7-гидроксиметил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он.

(397) (Z)-2-(7-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он.

(398) (Z)-2-(7-гидроксиметил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

(399) (Z)-2-(7-гидроксиметил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(400) (Z)-2-(7-гидроксиметил-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он.

(401) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-ацетиламинофенил)этан-1-он.

(402) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-ацетиламинофенил)этан-1-он.

(403) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3-мезиламинофенил)этан-1-он,

(404) (Z)-2-(7-ацетиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он.

(405) (Z)-2-(7-ацетиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он.

- (406) (Z)-2-(7-мезиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (407) (Z)-2-(7-мезиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,
- 5 (408) (Z)-2-(6-метилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (409) (Z)-2-(6-диметилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (410) (Z)-2-(6-карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- 10 (411) (Z)-2-(7-карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (412) (Z)-2-(7-метилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- 15 (413) (Z)-2-(7-диметилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (414) (Z)-2-(7-карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,
- (415) (Z)-2-(7-метилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,
- 20 (416) (Z)-2-(7-диметилкарбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,
- (417) (Z)-2-(6-карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- 25 (418) (Z)-2-(6-карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- (419) (Z)-2-(6-карбамоил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,
- (420) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-циано-2-метоксифенил)этан-1-он,
- 30 (421) (Z)-2-(7-циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (422) (Z)-2-(7-циано-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамantan-1-ил)этан-1-он,
- 35 (423) (Z)-2-(7-циано-3,3,6-триметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- (424) (Z)-2-(6-этинил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (425) (Z)-2-(7-этинил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- 40 (426) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-этинилфенил)этан-1-он,
- (427) (Z)-2-(6-((E)-2-карбоксиэтенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- 45 (428) (Z)-2-(6-((E)-2-метоксикарбонилэтенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (429) (Z)-2-(6-метоксикарбонил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (430) (Z)-2-(7-метоксикарбонил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- 50 (431) (Z)-2-(7-карбокси-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- (432) (Z)-2-(7-карбокси-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(433) (Z)-2-(7-карбокси-6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(434) (Z)-2-(3,3,4,4-тетраметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(435) (Z)-2-(7-формиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(436) (Z)-2-(6-формиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(437) (Z)-2-(7-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(438) (Z)-2-(6-метиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(439) (Z)-2-(7-метиламинометил-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(440) (Z)-2-(6-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(441) (Z)-2-(6-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-цикогексилэтан-1-он,

(442) (Z)-2-(6-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(443) (Z)-2-(6-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(444) (Z)-2-(6-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(445) (Z)-2-(6-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-цикогексилэтан-1-он,

(446) (Z)-2-(6-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(447) (Z)-2-(6-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(448) (Z)-2-(7-диметиламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(449) (Z)-2-(7-диметиламино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

(450) (Z)-2-(7-диметиламино-6-метокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(451) (Z)-2-(3,3-диметил-4-гидрокси-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(452) (Z)-2-(3,3-диметил-4-оксо-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(453) (Z)-2-(6-циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-цикогексилэтан-1-он,

(454) (Z)-2-(6-циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-

циклогептилэтан-1-он или (455) (Z)-2-(6-циано-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он.

9. Соединение по п.5, которое представляет собой (1) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(фуран-2-ил)этан-1-он,

(2) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тиофен-2-ил)этан-1-он,

(3) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(хинолин-6-ил)этан-1-он,

(4) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-он,

(5) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-4-ил)этан-1-он,

(6) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиперидин-4-ил)этан-

1-он,

(7) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этан-1-он,

(8) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(5-метил-2-фенилоксазол-4-ил)этан-1-он,

(9) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-метил-2-фенилтиазол-5-ил)этан-1-он,

(10) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-ацетилпиридин-4-ил)этан-1-он,

(11) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-трет-бутоксикарбонилпиридин-4-ил)этан-1-он,

(12) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-мезилпиридин-4-ил)этан-1-он,

(13) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тиазол-2-ил)этан-1-он,

(14) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиррол-2-ил)этан-1-он,

(15) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиразин-2-ил)этан-1-он,

(16) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тиофен-3-ил)этан-1-он,

(17) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(5-метилфуран-2-ил)этан-1-он,

(18) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(5-метилтиофен-2-ил)этан-1-он,

(19) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,5-диметилфуран-3-ил)этан-1-он,

(20) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(5-цианотиофен-2-ил)этан-1-он,

(21) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тетрагидропиран-4-ил)этан-1-он,

(22) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тетрагидропиран-4-ил)этан-1-он,

(23) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тетрагидропиран-4-ил)этан-1-он,

(24) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2,5-дихлортиофен-3-ил)этан-1-он,

(25) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тетрагидропиран-4-ил)этан-1-он,

(26) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(изохинолин-1-ил)этан-1-он,

(27) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(хинолин-4-ил)этан-1-он,

(28) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(хинолин-8-ил)этан-1-он,

(29) (Z)-2-(6-бром-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-он,

(30) (Z)-2-(6-карбокси-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-он,

(31) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-фенилсульфонилпиридин-4-ил)этан-1-он,

(32) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-этилсульфонилпиридин-4-ил)этан-1-он,

(33) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-пропилсульфонилпиридин-4-ил)этан-1-он,

(34) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-бутилсульфонилпиридин-4-ил)этан-1-он,

- (35) (Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(1-октилсульфонилпиридин-4-ил)этан-1-он или (36) (Z)-2-(6-трет-бутоксикарбониламино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-он,
- (37) (Z)-2-(6-амино-3,3-диметил-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-он.
10. Соединение по п.6, которое представляет собой (1) (Z)-2-(3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (2) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- 10 (3) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- (4) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он,
- (5) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,
- 15 (6) (Z)-2-(3,3,7-триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- (7) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- 20 (8) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- (9) (Z)-2-(3,3,7-триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он,
- (10) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он,
- 25 (11) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он,
- (12) (Z)-2-(3,3,7-триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- 30 (13) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- (14) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- (15) (Z)-2-(3,3,7-триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,
- 35 (16) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,
- (17) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,
- 40 (18) (Z)-2-(3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(2-метоксифенил)этан-1-он,
- (19) (Z)-2-(3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,
- (20) (Z)-2-(3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,
- 45 (21) (Z)-2-(3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,
- (22) (Z)-2-(3,3,7-триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- 50 (23) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,
- (24) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(25) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(26) (Z)-2-(3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

5 (27) (Z)-2-(7-фтор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(28) (Z)-2-(7-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

10 (29) (Z)-2-(7-метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(30) (Z)-2-(3,3,7-триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(31) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

15 (32) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(33) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогексилэтан-1-он,

20 (34) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-циклогептилэтан-1-он,

(35) (Z)-2-(6-хлор-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

(36) (Z)-2-(6-метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

25 (37) (Z)-2-(6-метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(38) (Z)-2-(6-метокси-3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он,

30 (39) (Z)-2-(3,3,6-триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(40) (Z)-2-(3,3,6-триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он или

(41) (Z)-2-(3,3,6-триметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он.

35 11. Соединение по п.7, которое представляет собой

(1) (Z)-2-(3,3-диметил-4-окса-3,4-дигидро-(2H)-изохинолин-1-илиден)-1-(тетрагидропиран-4-ил)этан-1-он.

12. Соединение по п.3, которое представляет собой

40 (1) (Z)-2-(6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(2) (Z)-2-(6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-(адамантил-1-ил)этан-1-он,

(3) (Z)-2-(6,3-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он,

45 (4) (Z)-2-(2-хлор-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено [3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-фенилэтан-1-он,

(5) (Z)-2-(2-хлор-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-(адамантан-1-ил)этан-1-он или

50 (6) (Z)-2-(2-хлор-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагидротиофено[3,2-с]пиридин-4-илиден)-1-(4-цианофенил)этан-1-он.

13. Агонист каннабиноидного (CB)2-рецептора, включающий производное 3,4-дигидроизохинолина формулы (I) или его нетоксичную соль по п.1, в качестве активного ингредиента.

14. Фармацевтический агент для профилактики и/или лечения астмы, назальной аллергии, атопического дерматита, аутоиммунных заболеваний, ревматоидного артрита, иммунной дисфункции, послеоперационной боли, карциноматозной боли, включающий соединение формулы (I) или его нетоксичную соль по п.1, в качестве активного

5 ингредиента.

10

15

20

25

30

35

40

45

50