

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **023112**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.04.29

(21) Номер заявки
201171448

(22) Дата подачи заявки
2010.05.19

(51) Int. Cl. **C07D 217/24** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/472 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИН-1(2Н)-ОНА В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ PARP-1, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ И ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **09160869.5**

(32) **2009.05.21**

(33) **EP**

(43) **2012.06.29**

(86) **PCT/EP2010/056921**

(87) **WO 2010/133647 2010.11.25**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НЕРВИАНО МЕДИКАЛ САЙЕНСИЗ
С.р.л. (IT)

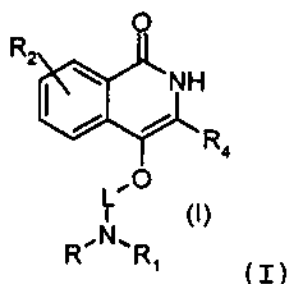
Джованни, Форте Барбара, Лупи
Розита, Монтаньоли Алессия,
Сколаро Алессандра, Дзуккотто
Фабио, Орсини Паоло, Постери Елена
(IT)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) **WO-A1-02090334**
EP-A1-1566380

(72) Изобретатель:
Папео Джанлука Мариано Энрико,
Бертран Джей Аарон, Черви

(57) Изобретение относится к замещенным производным изохинолин-1(2Н)-она формулы (I), которые избирательно ингибируют активность поли(АДФ-рибоза)полимеразы PARP-1 относительно поли(АДФ-рибоза)полимеразы PARP-2. В связи с этим соединения согласно изобретению являются пригодными в лечении заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, повреждение центральной нервной системы и различные формы воспаления. Изобретение также относится к способам получения указанных соединений, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и применению данных соединений для лечения заболеваний, опосредованных белком PARP-1. Изобретение также относится к применению соединения формулы (I) в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного белком PARP-1. Скрининг-метод для идентификации соединений, способных связываться с некоторыми белками PARP, а также зонды, используемые в таких методах, раскрывается в изобретении.

**B1****023112****023112****B1**

Настоящее изобретение относится к замещенным производным изохинолин-1(2H)-она, которые избирательно ингибируют активность поли(АДФ-рибоза)полимеразы PARP-1 относительно поли(АДФ-рибоза)полимеразы PARP-2. Поэтому соединения согласно настоящему изобретению пригодны в лечении заболеваний, таких как рак, сердечно-сосудистые заболевания, повреждение центральной нервной системы и различные формы воспаления. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения, и применению их для лечения заболеваний с использованием фармацевтических композиций, содержащих полученные соединения.

Поли(АДФ-рибоза)полимеразы принадлежат к семейству, состоящему из 17 членов, которые катализируют добавление единиц АДФ-рибозы к ДНК или различным акцепторным белкам, которые влияют на клеточные процессы, такие как репликация, транскрипция, дифференцировка, геномная регуляция, белковая деградация и сохранение веретена. Ферменты PARP-1 и PARP-2 являются единственными ферментами среди PARP, которые активируются при повреждении ДНК и участвуют в процессе репарации ДНК.

PARP-1 является ядерным белком, состоящим из трех доменов: N-концевого ДНК-связывающего домена, содержащего два "цинковых пальца", аутомодифицирующего домена и С-концевого каталитического домена. PARP-1 связывается через домен "цинковые пальцы" с односторонними разрывами спирали ДНК (SSB), расщепляет НАД⁺ и присоединяет множество единиц АДФ-рибозы к белкам-мишеням, таким как гистоны и различные ферменты репарации ДНК. Это приводит к образованию сильно заряженной отрицательно мишени, что, в свою очередь, приводит к расплетению и восстановлению поврежденной ДНК путем эксцизионной репарации оснований. В моделях нокаутированных мышей делеция PARP-1 ухудшает репарацию ДНК, но она не является летальной для эмбриона. Дважды нокаутированные мыши по PARP-1 и PARP-2, наоборот, погибают в течение раннего эмбриогенеза, что свидетельствует о том, что два фермента проявляют не полностью перекрывающиеся функции. Повышенная экспрессия и/или активность PARP-1 была выявлена в различных опухолевых клеточных линиях, включающих злокачественные лимфомы, гепатоклеточную карциному, карциному шейки матки, колоректальную карциному, лейкоз. Указанные факторы могут позволить опухолевым клеткам противостоять генотоксическому стрессу и повысить их устойчивость к средствам, повреждающим ДНК. Как следствие, было показано, что ингибирование PARP-1 малыми молекулами делает опухолевые клетки чувствительными к цитотоксической терапии (например, темозоломид, платины, ингибиторы топоизомеразы и облучение). Значительное окно, по-видимому, существует между способностью ингибитора PARP вызывать терапевтические эффекты и нежелательные побочные эффекты. В то время как терапевтическое использование ингибиторов PARP в комбинации с повреждающими ДНК средствами является не новым, использование указанных средств в качестве монотерапии, в частности генетическое окружение опухоли с дефицитом в гомологичной рекомбинации в репарации ДНК, представляет собой новый подход. Индивидуумы с гетерозиготными мутациями в клетках зародышевой линии либо в BRCA-1, либо BRCA-2 генах, кодирующих белки, участвующие в гомологичной рекомбинации и ДНК репарации, проявляют высокий риск развития рака молочной железы и других видов опухолей в течение жизни. Опухоли, возникающие у носителей мутаций, обычно лишены аллели дикого типа и не экспрессируют функциональные белки BRCA-1 и BRCA-2.

Следовательно, потеря указанных двух белков приводит к опухоль-специфической дисфункции в репарации двухнитевых разрывов при гомологичной рекомбинации. Известно, что когда фермент PARP-1 подвергается ингибированию, эксцизионная репарация оснований снижается и односторонние разрывы, которые возникают в течение нормального клеточного цикла, сохраняются. Также было установлено, что репликативные вилки, которые встречаются в неустраненном разрыве, могут образовывать двухнитевые разрывы, которые обычно восстанавливаются путем гомологичной рекомбинации. Опухолевые клетки, имеющие дефицит в гомологичной рекомбинантной репарации, такие как мутанты BRCA-1 и BRCA-2, поэтому являются весьма чувствительными к ингибированию PARP по сравнению с клетками дикого типа. Это полностью соответствует концепции искусственной летальности, в которой два дефекта пути гомологичной рекомбинации сами по себе являются безопасными, но объединенные дефекты становятся летальными: ингибиторы PARP могут быть более эффективными для больных с опухолями со специфическими дефектами репарации ДНК без воздействия на нормальные гетерозиготные ткани. Предполагаемая популяция больных включает, кроме мутантов BRCA, которые представляют собой большую часть наследственного рака молочной железы и рака яичника, также существенную часть случаев спорадического рака с дефектами в гомологичной рекомбинантной репарации, феномена, названного "BRCAness". Например, метилирование промоторов генов BRCA-1 или FANCF и амплификация гена EMSY, который кодирует взаимодействующий белок BRCA-2. При предоставлении логического объяснения искусственной летальности PARP и BRCA-1 и BRCA-2 можно предположить, что недостаточность любого гена, который не является излишним в репарации двухнитевого разрыва, должна быть чувствительной к ингибированию PARP. Например, недостаточность гена ATM, обнаруженная у больных с Т-клеточным пролимфоцитарным лейкозом, В-клеточным хроническим лимфолейкозом, раком молочной железы и мутациями CHK2 зародышевой линии, идентифицированными в саркоме, раке молочной желе-

зы, раке яичника и опухолях мозга, как также было показано, представляется искусственно летальной в комбинации с недостаточностью PARP, а также дефицитами в других известных белках HR (включая RAD51, DSS1, RAD54, RPA1, NBS1, ATR, CHK1, CHK2, FANCD2, FANCA и FANCC).

Мутации в генах FANCC и FANCG были обнаружены в опухоли поджелудочной железы. Метилирование промотора FANCF было найдено в карциномах яичника, молочной железы, шейки матки, легких. Первое клиническое доказательство того, что опухоль, возникающая в результате BRCA-мутации, может быть чувствительна к монотерапии ингибитором PARP, возникает на основе предварительных данных I фазы испытания перорального низкомолекулярного ингибитора PARP, AZD2281. В фазе I испытания в расширенной популяции носителей BRCA-мутаций частичные ответы были показаны у 4 из 10 больных раком яичника с подтвержденными мутациями BRCA-1. Другие ингибиторы PARP, такие как AG014699 и BSI-201, в настоящее время известно, прошли фазу II клинических испытаний как в комбинации со средствами, повреждающими ДНК, так и в качестве единственных средств для лечения опухолей с дефицитом BRCA. Начальные показания свидетельствуют о том, что указанные терапии проявляют низкую токсичность. Во всяком случае, соединения с высокой избирательностью по отношению к PARP-1, как полагают, являются менее токсичными с учетом длительного курса лечения.

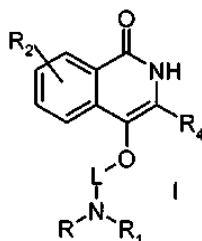
Также PARP-1 участвует в ангиогенезе. В частности, ингибирование PARP-1, по-видимому, приводит к снижению накопления транскрипционного фактора 1, индуцируемого гипоксией, важного регулятора адаптации опухолевых клеток к гипоксии. Провоспалительные стимулы инициируют высвобождение провоспалительных медиаторов, которые индуцируют образование пероксинитратных и гидроксильных радикалов, которые, в свою очередь, приводят к расщеплению однонитевой ДНК с последующей активацией PARP-1. Повышенная активация PARP-1 приводит к истощению НАД⁺ и запасам энергии, что завершается клеточной дисфункцией и некрозом. Данный механизм самоубийства клетки был вовлечен в патомеханизм удара, ишемии миокарда, диабета, сердечно-сосудистой дисфункции, связанной с диабетом, шока, травматического повреждения центральной нервной системы, артрита, колита, аллергического энцефаломиелимита и различных других форм воспаления. Особый интерес представляет усиление PARP-1 транскрипции, опосредованной ядерным фактором kB, который играет центральную роль в экспрессии воспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов воспаления.

Настоящее изобретение относится к замещенным производным изохинолин-1(2H)-она, которые избирательно ингибируют активность поли(АДФ-рибоза)полимеразы PARP-1 относительно поли(АДФ-рибоза)полимеразы PARP-2. Поэтому соединения, представленные в описании, пригодны в лечении пролиферативных заболеваний, таких как рак и сердечно-сосудистые заболевания, повреждение центральной нервной системы и воспаление.

Исследования азотсодержащих гетероциклов, 3-фенил-(2H)-изохинолинонов, описаны в публикации в Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, (1977), (9), 959-65. Изохинолин-1(2H)-оны с фармакологической активностью описаны в публикации в Science of Synthesis (2005), 15, 839-906. Некоторые патентные заявки описывают изохинолиновые производные для лечения глаукомы, EP389995, и артериосклероза и гиперлипотеинемии, EP591937. Международная публикация WO2002090334 в названии KUDOS PHARM описывает изохинолиновые производные, используемые для ингибирования активности PARP. Международная публикация WO2008092292 описывает способ лечения патологического состояния, связанного с рецептором мелатонина, при использовании 2-замещенных (2H)-изохинолинонов.

Настоящее изобретение относится к новым 1(2H)-изохинолинонам, которые обладают избирательной ингибиторной активностью по отношению к PARP-1 относительно PARP-2 и, таким образом, являются пригодными в терапии рака, сердечно-сосудистых заболеваний, повреждения нервной системы и воспаления.

Таким образом, первой целью настоящего изобретения являются соединения формулы I



где L является линейной или разветвленной C₂-C₆алкильной группой или L-NRR₁ группа является 5-8-членной азотсодержащей гетероциклической или гетероциклической C₁-C₆алкильной группой;

R и R₁ означают независимо атом водорода, линейную или разветвленную C₁-C₆алкильную или COR₅-группу или, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5-8-членную азотсодержащую гетероциклическую или гетероарильную группу, в свою очередь, замещенную линейной или разветвленной C₁-C₆алкильной или COR₅-группой;

где R₅ означает линейную или разветвленную C₁-C₆алкильную или фенильную группу или OR₈, где

R₈ означает линейную или разветвленную C₁-C₆алкильную группу;

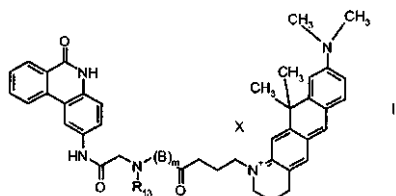
R₂ означает атом водорода, галогена, нитро, линейную или разветвленную C₁-6алкилкарбонильную группу, NH₂ или линейную или разветвленную C₁-C₆алкильную группу;

R₄ означает фенил или тиенил, в свою очередь, необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, C₁-C₆алкоксигруппой и фенилоксигруппой;

или их фармацевтически приемлемая соль.

Настоящее изобретение раскрывает скрининг-метод для идентификации соединений, проявляющих способность к связыванию некоторых белков PARP, а также зондов, используемых в таком методе. Скрининг-метод включает следующие стадии:

- а) приготовление реакционной смеси, содержащей исследуемую изоформу белка PARP, соединение формулы II



где R₁₃ означает атом водорода или метильную группу; В означает (CH₂)_n-NH-группу, где n равно от 2 до 6; m равно 0 или 1 и X⁻ является противоионом, и несколько разведений испытуемого соединения;

б) сравнение поляризации сигнала, произведенного в отсутствие испытуемого соединения, с сигналом, произведенным в присутствии различных концентраций испытуемого соединения, и

с) оценка способности испытуемого соединения замещать соединение формулы II, как определено выше, исходя из снижения уровня флуоресцентной поляризации.

Настоящее изобретение также относится к способам синтеза производных изохинолин-1(2H)-она формулы I, как определено выше, способом, состоящим из стандартных реакций синтеза.

Как указано выше, авторы изобретения обнаружили, что соединения формулы I, как определено выше, являются эффективными и избирательными ингибиторами PARP-1 относительно PARP-2 и, таким образом, являются пригодными в лечении рака, сердечно-сосудистых заболеваний, повреждения нервной системы и для противовоспалительной терапии. Поэтому соединения настоящего изобретения могут быть пригодны для лечения заболеваний, опосредованных белком PARP-1, выбранных из группы, состоящей из рака, сердечно-сосудистых заболеваний, повреждения нервной системы и воспаления.

Соединения настоящего изобретения пригодны для лечения отдельных типов рака, включающих, но не ограниченных ими, карциному, такую как карцинома мочевого пузыря, молочной железы, толстой кишки, почки, печени, легкого, включая мелкоклеточный рак легкого, пищевода, желчного пузыря, яичника, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, простаты и кожи, включая плоскоклеточную карциному; гематобласты, развивающиеся из клеток лимфоидного ряда, включающие лейкоз, острый лимфолейкоз, острый лимфобластный лейкоз, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому, волосистоклеточный лейкоз и лимфому Беркитта; гематобласты, развивающиеся из клеток миелоидного ряда, включающие острый и хронический миелобластный лейкоз, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкемию; опухоли мезенхимального происхождения, включающие фибросаркому и рабдомиосаркому; опухоли центральной и периферической нервной системы, включающие астроцитому, нейробластому, глиому и невриному; другие опухоли, включающие меланому, семиному, тератоканциному, остеосаркому, пигментную ксеродерму, кератоксантому, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

Также соединения настоящего изобретения пригодны для лечения отдельных типов сердечно-сосудистых заболеваний, включающих, но не ограниченных ими, реперфузионное повреждение миокарда, кардиомиопатию, диабетическую сердечно-сосудистую дисфункцию.

Они также пригодны для лечения отдельных типов повреждения центральной нервной системы, включающих, но не ограниченных ими, удар, повреждение головного мозга и нейродегенеративные нарушения.

Соединения формулы I настоящего изобретения могут применяться в комбинации с курсом лучевой терапии или химиотерапии для одновременного, раздельного или последовательного использования в противораковой терапии. Кроме того, соединения изобретения могут использоваться для избирательного ингибирования активности белка PARP-1, который включает контактирование указанного белка с соединением формулы I в эффективном количестве.

Также настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или более соединений формулы I или их фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый наполнитель, носитель или разбавитель.

Также настоящее изобретение предоставляет фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I в комбинации с известными цитостатическими или цитотоксическими средствами,

средствами типа антибиотиков, алкилирующими средствами, антиметаболитами, гормональными средствами, иммунологическими средствами, средствами типа интерферона, ингибиторами циклооксигеназы (например, ингибиторами COX-2), ингибиторами матриксных металлопротеиназ, ингибиторами теломеразы, ингибиторами тирозинкиназы, средствами против рецептора ростового фактора, анти-HER средствами, анти-EGFR средствами, средствами против ангиогенеза (например, ингибиторы ангиогенеза), ингибиторами фанезилтрансферазы, ингибиторами сигнальных путей *gas-raf*, ингибиторами клеточного цикла, другими *cdks*-ингибиторами, тубулинсвязывающими средствами, ингибиторами топоизомеразы I, ингибиторами топоизомеразы II и тому подобное.

Кроме того, соединения настоящего изобретения могут применяться в фармацевтическом наборе, включающем соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, или его фармацевтические композиции и одно или более химиотерапевтических средств в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования в противораковой терапии.

В другом аспекте изобретение предоставляет соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, для использования в качестве лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного белком PARP-1.

Кроме того, соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше, может использоваться в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного белком PARP-1.

Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше, пригодны для использования в лечении заболевания, опосредованного белком PARP-1, предпочтительно рака, сердечно-сосудистых заболеваний, повреждения нервной системы и воспаления.

Настоящее изобретение также предоставляет способы синтеза замещенных производных формулы I, полученных способом, состоящим из стандартных реакций синтеза.

Если хиральный центр или другая форма центра изомера присутствует в соединении согласно настоящему изобретению, все формы такого изомера или изомеров, включая энантиомеры и диастереомеры, предназначены быть охваченными изобретением. Соединения, содержащие хиральный центр, могут быть использованы в качестве рацемической смеси, смеси, обогащенной энантиомером, или рацемическая смесь может быть разделена хорошо известными способами, и индивидуальный энантиомер может быть использован сам по себе. В случаях, когда соединения содержат ненасыщенную углерод-углеродную двойную связь, как *цис*-(Z)-, так и *транс*-(E)-изомеры входят в объем данного изобретения.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" соединений формулы I относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства родительского соединения. Такие соли включают аддитивные соли кислоты, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, фосфорная, серная, хлорная кислоты и тому подобное, или с органическими кислотами, такими как уксусная, аскорбиновая, трифторуксусная, пропионовая, гликолевая, (D)- или (L)-молочная, (D)- или (L)-яблочная, щавелевая, фумаровая, малеиновая, метансульфоновая, этансульфоновая, бензойная, *p*-толуолсульфоновая, салициловая, коричная, миндальная, винная, лимонная, янтарная, изетионовая и малоновая кислоты.

Фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I также включают соли, образованные с неорганическими или органическими основаниями, например щелочными и щелочно-земельными металлами, особенно гидроксидами, карбонатами или бикарбонатами натрия, калия, кальция, аммония или магния, ациклическими или циклическими аминами, предпочтительно метиламином, этиламином, диэтиламином, триэтиламином, пиперидином и тому подобное.

В предпочтительном варианте скрининг-метода, который представляет собой вторую цель настоящего изобретения, белок PARP и соединение формулы II согласно приведенному выше определению предварительно смешивают.

В другом предпочтительном варианте скрининг-метода белок PARP и испытуемое соединение предварительно смешивают.

Если не указано иное, при ссылке на соединения формулы I как таковые, а также на любую их фармацевтическую композицию или на любое терапевтическое лечение с использованием указанных соединений, настоящее изобретение включает все изомеры, таутомеры, гидраты, сольваты, комплексы, носители, N-оксиды и фармацевтически приемлемые соли соединений согласно данному изобретению.

В случаях, когда соединения могут существовать в таутомерных формах, таких как кетоенольные таутомеры, каждая таутомерная форма рассматривается как включенная в данное изобретение, существует ли она в равновесии или преимущественно в одной форме.

В отношении термина "атом галогена" авторы изобретения подразумевают атом фтора, хлора, брома или йода.

В отношении термина "линейный или разветвленный C₁-C₆алкил" авторы изобретения подразумевают любую из групп, такую как, например, метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, третбутил, втор-бутил, *n*-пентил, *n*-гексил и тому подобное.

В отношении термина "C₂-C₆алкенил" авторы изобретения подразумевают алифатическую C₂-

С₆углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, которая может быть линейной или разветвленной. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1- или 2-бутенил и тому подобное.

Относительно термина "С₂-С₆алкинил" авторы изобретения подразумевают алифатическую С₂-С₆углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и которая может быть линейной или разветвленной. Типичные примеры включают, но не ограничиваются ими, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1- или 2-бутинил и тому подобное.

Относительно термина "С₃-С₇циклоалкил" авторы изобретения подразумевают, если не предусмотрено иное, от 3- до 7-членное моноциклическое кольцо, состоящее полностью из углеродов, которое может содержать одну или более двойные связи, но не имеет полностью конъюгированной π-электронной системы. Примерами циклоалкильных групп, без ограничения, являются циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен и циклогексадиен.

Относительно термина "гетероциклил" авторы изобретения подразумевают от 3- до 8-членное, насыщенное или частично ненасыщенное карбоциклическое кольцо, где один или более атомов углерода заменены гетероатомами, такими как азот, кислород или сера. Неограничивающими примерами гетероциклических групп являются, например, пиран, пирролидин, пирролин, имидазолин, имидазолидин, пирозолин, пиразолин, тиазолин, тиазолидин, дигидрофуран, тетрагидрофуран, 1,3-диоксолан, пиперидин, пиперазин, морфолин и тому подобное.

Термин "арил" относится к моно-, би- или поликарбоциклическому углеводороду, состоящему из 1-4 кольцевых систем, необязательно также конденсированных или связанных друг с другом простыми связями, где по меньшей мере одно из карбоциклических колец является "ароматическим", где термин "ароматическая" относится к полностью конъюгированной π-электронной системе связей. Неограничивающими примерами таких арильных групп являются фенильные, α- или β-нафтильные или бифенильные группы.

Термин "гетероарил", как употребляют в описании, относится к ароматическим гетероциклическим кольцам, обычно от 5- до 8-членным гетероциклам, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных между N, O или S; гетероарильное кольцо также может быть необязательно конденсировано или связано с ароматическими и неароматическими карбоциклическими или гетероциклическими кольцами. Неограничивающими примерами таких гетероарильных групп являются, например, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, пирролил, фенилпирролил, фурил, фенилфурил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, тиенил, бензотиенил, изоиндолинил, бензоимидазолил, индазолил, хинолинил, изохинолинил, 1,2,3-триазаол, 1-фенил-1,2,3-триазаол, 2,3-дигидроиндолил, 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидробензотиофенил, бензопиранил, 2,3-дигидробензоксазинил, 2,3-дигидрохиноксалинил и тому подобное.

Относительно термина "полифторированный алкил" или "полифторированный алкокси" авторы изобретения подразумевают любую из описанных выше линейных или разветвленных С₁-С₆алкильных или алкоксигрупп, которые замещены более чем одним атомом фтора, таких как, например, трифторметил, трифторэтил, 1,1,1,3,3,3-гексафторпропил, трифторметокси и тому подобное.

Относительно термина "гидроксильный алкил" авторы изобретения подразумевают любую из описанных выше С₁-С₆алкильных групп, несущих гидроксильную группу, таких как, например, гидроксиметил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил и тому подобное.

Из всего описанного выше следует, что специалисту в данной области будет понятно, что любая группа, чье название является составным названием, таким как, например, ариламино, должна рассматриваться, как обычным образом истолкованная в соответствии с частями, из которых она произведена, например, аминогруппы, которая, кроме того, замещена арилом, где арил является группой, определенной выше.

Аналогично, любые из терминов, такие как, например, "алкилтио", "алкиламино", "диалкиламино", "алкоксикарбонил", "алкоксикарбониламино", "гетероциклилкарбонил", "гетероциклилкарбониламино", "циклоалкилоксикарбонил" и тому подобное, включают группы, где алкильные, алкокси, арильные, С₃-С₇циклоалкильные и гетероциклические фрагменты являются такими, как описано выше.

Предпочтительно настоящее изобретение предоставляет соединения формулы I, где R₂ означает атом водорода или галогена, нитро, амина, линейную или разветвленную С₁-алкилкарбонильную группу или линейную или разветвленную С₁-С₆алкильную группу; или их фармацевтически приемлемую соль.

Более предпочтительно предоставлены соединения формулы I согласно приведенному выше определению, где

L представляет собой линейную или разветвленную С₂-С₄алкильную группу или L-NRR₁ группа является 5-8-членной азотсодержащей гетероциклической группой;

R и R₁ означают независимо атом водорода, линейную или разветвленную С₁-С₄алкильную или COR₅-группу или взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пиперидинильную, пирролидинильную, пиперазинильную или пирролинильную группу;

R₂ означает атом водорода, хлора или фтора, или нитро, амина, линейную или разветвленную С₁-

алкилкарбонильную группу, или линейную или разветвленную C₁-C₄алкильную группу;

R₄ означает необязательно замещенную фенильную или тиенильную группу;

R₅ означает линейную или разветвленную C₁-C₄алкильную группу;

или их фармацевтически приемлемая соль.

Наиболее предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению перечислены ниже:

1. 4-(2-аминоэтокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
2. N-[2-(1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)этил]ацетамид,
3. 4-(3-аминопропокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
4. N-[3-(1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)пропил]ацетамид,
5. 3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
6. 3-фенил-4-(2-пиперазин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он,
7. 4-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси]-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
8. N-[3-(1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)пропил]бензамид,
9. 3-(3-метоксифенил)-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он,
10. 3-(3-метоксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
11. 4-(2-аминоэтокси)-3-(3-метоксифенил)-2Н-изохинолин-1-он,
12. 4-(3-метиламинопропокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
13. 3-фенил-4-(2-пиррол-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он,
14. 3-фенил-4-(3-пиперазин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,

15. 3-фенил-4-(3-пиррол-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
16. 4-(2-метиламиноэтокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
17. 4-(2-диметиламиноэтокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
18. 4-(3-диэтиламинопропокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
19. 4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
20. 4-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
21. 3-фенил-4-(3-пирролидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
22. 4-(4-аминобутокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
23. 3-(4-метоксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
24. 4-(2-аминоэтокси)-3-(4-метоксифенил)-2Н-изохинолин-1-он,
25. 4-(2-аминоэтокси)-7-фтор-3-(4-метоксифенил)-2Н-изохинолин-1-он,
26. 4-(2-аминоэтокси)-3-(4-гидроксифенил)-2Н-изохинолин-1-он,
27. 3-(4-гидроксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
28. 4-(2-аминоэтокси)-7-фтор-3-(4-гидроксифенил)-2Н-изохинолин-1-он,
29. 4-(2-аминоэтокси)-3-тиофен-3-ил-2Н-изохинолин-1-он,
30. 7-ацетил-3-фенил-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он,
31. 6-нитро-3-фенил-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он,
32. 4-(2-аминоэтокси)-3-(3-гидроксифенил)-2Н-изохинолин-1-он,
33. 3-(3-гидроксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
34. 6-нитро-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
35. 7-нитро-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,

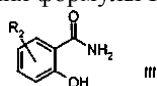
36. 7-амино-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
37. 7-хлор-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
38. 7-фтор-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
39. 4-(2-аминоэтокси)-7-фтор-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
40. 6-амино-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
41. 6-хлор-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
42. 6-фтор-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
43. 7-фтор-3-(3-метоксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
44. 3-(3-хлорфенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
45. 7-фтор-3-(3-гидроксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
46. 4-(2-аминоэтокси)-7-фтор-3-(3-метоксифенил)-2Н-изохинолин-1-он,
47. 4-(2-аминоэтокси)-7-фтор-3-(3-гидроксифенил)-2Н-изохинолин-1-он,
48. 4-(2-аминоэтокси)-3-(3-хлорфенил)-2Н-изохинолин-1-он,
49. 4-(2-аминоэтокси)-5-метил-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
50. 4-(2-аминоэтокси)-3-(3-хлорфенил)-7-фтор-2Н-изохинолин-1-он,
51. 3-фенил-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он,
52. 4-(2-диэтиламиноэтокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
53. 3-фенил-4-(2-пирролидин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он,
54. 4-(2-морфолин-4-илэтокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
55. 5-метил-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
56. 4-(2-аминоэтокси)-7-фтор-5-метил-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,

57. 7-фтор-5-метил-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
58. 4-(2-аминоэтокси)-3-(3-хлорфенил)-5-метил-2Н-изохинолин-1-он,
59. 3-(3-хлорфенил)-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
60. 4-(2-аминоэтокси)-3-(3-хлорфенил)-7-фтор-5-метил-2Н-изохинолин-1-он,
61. 3-(3-хлорфенил)-7-фтор-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
62. 4-(2-аминоэтокси)-7-фтор-3-(4-метоксифенил)-5-метил-2Н-изохинолин-1-он,
63. 7-фтор-3-(4-метоксифенил)-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
64. 4-(2-аминоэтокси)-7-фтор-3-(3-метоксифенил)-5-метил-2Н-изохинолин-1-он,
65. 7-фтор-3-(3-метоксифенил)-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
66. 4-(2-аминоэтокси)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-7-фтор-5-метил-2Н-изохинолин-1-он,
67. 3-(4-хлор-3-метоксифенил)-7-фтор-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
68. 4-(2-аминоэтокси)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-7-фтор-5-метил-2Н-изохинолин-1-он,
69. 3-(3-хлор-4-метоксифенил)-7-фтор-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
70. 4-(2-аминоэтокси)-3-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-2Н-изохинолин-1-он,
71. 3-(3-хлор-4-метоксифенил)-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
72. 4-(2-аминоэтокси)-3-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-метил-2Н-изохинолин-1-он,
73. 3-(4-хлор-3-метоксифенил)-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
74. 4-(2-аминоэтокси)-3-(3-метоксифенил)-5-метил-2Н-изохинолин-1-он,

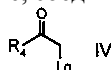
75. 3-(3-метоксифенил)-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
76. 4-(2-аминоэтоксид)-3-(4-метоксифенил)-5-метил-2Н-изохинолин-1-он,
77. 3-(4-метоксифенил)-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
78. 4-(2-аминоэтоксид)-7-фтор-3-(4-феноксифенил)-2Н-изохинолин-1-он,
79. 7-фтор-3-(4-феноксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
80. 4-(2-аминоэтоксид)-3-бензил-7-фтор-2Н-изохинолин-1-он,
81. 3-бензил-7-фтор-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
82. 4-(2-аминоэтоксид)-8-фтор-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он,
83. 8-фтор-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он,
84. 4-[2-(диметиламино)этоксид]-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2Н)-он,
85. 7-фтор-3-фенил-4-(пиперидин-4-илокси)изохинолин-1(2Н)-он,
86. 4-(3-аминопропокси)-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2Н)-она гидрохлорид,
87. 4-[3-(бензиламино)пропокси]-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2Н)-он,
88. 4-[2-(диэтиламино)этоксид]-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2Н)-он,
89. 7-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксид]-3-фенилизохинолин-1(2Н)-он и
90. 7-фтор-3-фенил-4-[2-(фениламино)этоксид]изохинолин-1(2Н)-он.

Настоящее изобретение предоставляет способы получения соединений формулы I согласно приведенному выше определению.

В связи с этим способ настоящего изобретения включает следующие стадии: либо стадию 1) алкилирования соединения формулы III

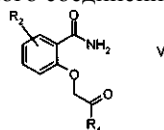


где R₂ является таким, как определено выше, соединением формулы IV



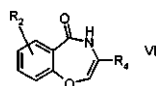
где R₄ является группой, определенной выше, и Lg представляет собой соответствующую уходящую группу;

стадию 2) циклодегидратации полученного соединения формулы V

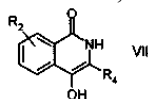


где R₂ и R₄ являются такими, как определено выше;

стадию 3) перегруппировки образующегося соединения формулы VI

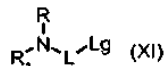


где R_2 и R_4 являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы VII



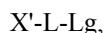
где R_2 и R_4 являются такими, как определено выше;

стадию 4) алкилирования соединения формулы VII, согласно приведенному выше определению, либо соединением формулы XI



где R , R_1 , L и Lg являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы I, как определено в п.1;

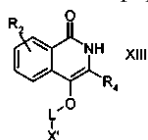
либо соединением формулы XII



где L означает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_2 - C_6 алкильную группу, Lg является группой, определенной выше, и

X' представляет собой соответствующую уходящую группу;

стадию 5) взаимодействия полученного соединения формулы XIII



где R_2 , R_4 и X' являются такими, как определено выше, L означает необязательно замещенную линейную или разветвленную C_2 - C_6 алкильную группу, с соединением формулы XIV

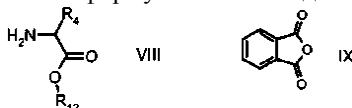


где R и R_1 являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы I согласно приведенному выше определению;

необязательно превращение соединения формулы I в другое соединение формулы I известными химическими реакциями и/или, если желательно, превращение соединения формулы I в его фармацевтически приемлемую соль или превращение соли в свободное соединение формулы I.

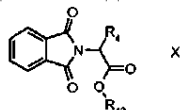
Другой способ настоящего изобретения включает следующие стадии:

стадию 4) взаимодействия соединения формулы VIII с соединением формулы IX

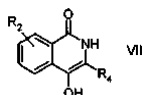


где R_4 является группой, определенной выше, и R_{12} означает C_1 - C_6 алкильную или арил C_1 - C_6 алкильную группу;

стадию 3а) перегруппировки образующегося соединения формулы X

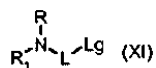


где R_4 и R_{12} являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы VII



где группы R_2 представляет собой атом водорода и R_4 определен выше;

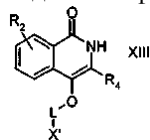
и стадию 5) алкилирования соединения формулы VII согласно приведенному выше определению, либо соединением формулы XI



где R, R₁, L и Lg являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы I согласно приведенному выше определению;

либо соединением формулы XII X'-L-Lg, где L означает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₂-C₆алкильную группу, Lg является группой, определенной выше, и X' представляет собой соответствующую уходящую группу или группу; и

стадию б) взаимодействия полученного соединения формулы XIII



где R₂, R₄ и X' являются такими, как определено выше, L означает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₂-C₆алкильную группу, с соединением формулы XIV



где R и R₁ являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы I согласно приведенному выше определению.

Если необходимо или желательно, способ включает превращение соединения формулы I в другое соединение формулы I известными химическими реакциями и/или, если желательно, превращение соединения формулы I в его фармацевтически приемлемую соль или превращение соли в свободное соединение формулы I.

Известными химическими реакциями для возможных превращений соединений формулы I или формулы XIII в другое соединение формулы I или формулы XIII являются, например:

превращение А) - удаление защитной группы, если необходимо, соединения формулы I согласно приведенному выше определению, когда R и/или R₁ содержат защитную группу, с тем, чтобы получить соответствующее незащищенное соединение формулы I согласно приведенному выше определению;

превращение В) - превращение соединения формулы I согласно приведенному выше определению, где R₄ замещен в любых свободных положениях кольца -OR₁₂-группой, где R₁₂ является C₁-C₆алкильной группой, в соединение формулы I согласно приведенному выше определению, где R₄ замещен в любых свободных положениях -ОН-группой;

превращение С) - превращение соединения формулы I согласно приведенному выше определению, где R₂ означает нитрогруппу, в соединение формулы I согласно приведенному выше определению, где R₂ означает аминогруппу;

превращение D) - превращение соединения формулы I согласно приведенному выше определению, где R₂ означает аминогруппу, в соединение формулы I согласно приведенному выше определению, где R₂ означает атом галогена, такой как Cl, Br, F или I, через соответствующее диазопроизводное;

превращение Е) - превращение соединения формулы I согласно приведенному выше определению, где R и/или R₁ означают атомы водорода, в соединение формулы I, где R и R₁ являются такими, как определено выше, но не COR₅ или не являются оба атомами водорода;

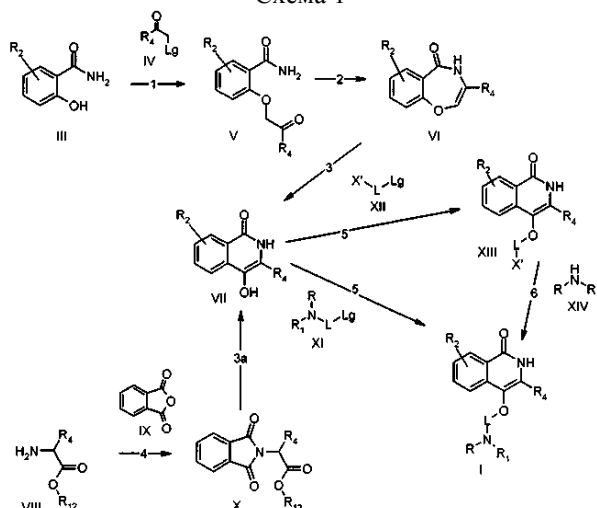
превращение F) - превращение соединения формулы I согласно приведенному выше определению, где R и/или R₁ являются атомами водорода, в соединение формулы I согласно приведенному выше определению, где R или R₁ означает COR₅, где R₅ является группой, определенной выше;

превращение G) - превращение соединения формулы XIII согласно приведенному выше определению в другое соединение формулы XIII способами, описанными в пп. превращение А-превращение D, или путем превращения группы X' в соответствующую уходящую группу.

Все описанные выше способы аналогичны способам, которые могут быть осуществлены хорошо известными способами и при подходящих условиях, известных в данной области.

Схема 1 ниже иллюстрирует последовательность стадий способа согласно настоящему изобретению.

Схема 1



Согласно стадии 1 способа соединения формулы III, как определено выше, взаимодействует с соединением формулы IV, где Lg является уходящей группой, такой как галоген, например бром, хлор или йод, п-толуолсульфонат, метансульфонат или трифторметансульфонат, в присутствии основания, такого как карбонат натрия, калия или цезия, гидроксид натрия или калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, ацетон, этилацетат, тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан и тому подобное, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником с получением соединения формулы V согласно приведенному выше определению.

Согласно стадии 2 способа соединения формулы V согласно приведенному выше определению кипятят с обратным холодильником в аппарате, подходящем для непрерывного удаления воды, в присутствии каталитического количества кислоты, такой как п-толуолсульфокислота, камфорсульфокислота и тому подобное, в растворителях, таких как этилацетат, бензол, толуол, ксилол и тому подобное, с получением соединения формулы VI согласно приведенному выше определению. Циклодегидратация может быть осуществлена, как описано в публикации Wang, S. et al., J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 2367-2370.

Согласно стадии 3 способа соединения формулы VI согласно приведенному выше определению нагревают в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, тетрагидрофуран, диоксан и тому подобное, в присутствии основания, такого как гидрид натрия, амид натрия и тому подобное, в инертной атмосфере с получением соединения формулы VII согласно приведенному выше определению. Перегруппировка может быть осуществлена, как описано в публикации Schenker, K. Helv. Chim. Acta 1968, 51, 413-21 или в публикации Wang, S. et al., J. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 12, 2367-2370.

Согласно стадии 4 способа соединения формулы VIII согласно приведенному выше определению, используемое в виде рацемической смеси, смеси, обогащенной энантиомером, или в виде индивидуального энантиомера, может подвергаться взаимодействию неразведенным с соединением формулы IX согласно приведенному выше определению при воздействии микроволнового излучения с получением соединения формулы X, определенной выше, как описано в публикации Peukert, S. et al., Synthesis 2005, 9, 1550-1554.

Согласно стадии 3a) способа обработки соединения X согласно приведенному выше определению, полученного на стадии 4 в виде рацемической смеси, смеси, обогащенной энантиомером, или в виде индивидуального энантиомера, основанием, таким как метилат натрия, этилат натрия и тому подобное, в растворителе, таком как метанол или этанол, при кипячении с обратным холодильником приводит к образованию соединения формулы VII согласно приведенному выше определению. Перегруппировка может быть осуществлена, как описано в публикации Peukert, S. et al. Synthesis 2005, 9, 1550-1554.

Согласно стадии 5 способа соединения формулы VII согласно приведенному выше определению взаимодействует с соединением формулы XI, определенной выше, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат натрия, калия или цезия, бикарбонат натрия или калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, гидрид натрия или калия и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, ацетонитрил, ацетон, метанол, этанол, тетрагидрофуран, диоксан, дихлорметан и тому подобное, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником, с получением соединения формулы I согласно приведенному выше определению. В случае, когда Lg является бромом, реакцию предпочтительно осуществляют при комнатной температуре в N,N-диметилацетамиде в качестве растворителя, используя карбонат цезия в качестве основания. В случае, когда Lg является хлором, йодид калия добавляют и реакцию предпочтительно осуществляют

при воздействии микроволнового излучения, используя карбонат калия в качестве основания и метанол в качестве растворителя.

Соединение формулы VII согласно приведенному выше определению также подвергают взаимодействию с соединением формулы XII, определенной выше, где Lg и X' являются такими, как определено выше, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат натрия, калия или цезия, бикарбонат натрия или калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, гидрид натрия или калия и тому подобное, в растворителе, подобном, например, N,N-диметилформамиду, N,N-диметилацетамиду, ацетонитрилу, ацетону, метанолу, этанолу, тетрагидрофурану, диоксану, дихлорметану и тому подобное, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником с получением соединения формулы XIII согласно приведенному выше определению.

Согласно стадии 6 способа соединение формулы XIII согласно приведенному выше определению затем взаимодействует с соединением формулы XIV согласно приведенному выше определению в присутствии основания, такого как, например, карбонат натрия, калия или цезия, бикарбонат натрия или калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, диоксан, метанол, этанол или N,N-диметилформамид, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником или, альтернативно, при использовании условий микроволнового излучения с получением соединения формулы I согласно приведенному выше определению.

Согласно превращению A способа, когда R или R₁ в соединении формулы I содержат азотзащитные группы, такие как трет-бутоксикарбонильная, 4-метоксибензильная, 2,4-диметоксибензильная и трифенилметильная защитная группа, другое соединение формулы I согласно приведенному выше определению может быть получено путем удаления указанных защитных групп в кислых условиях, предпочтительно в присутствии неорганической или органической кислоты, такой как хлористо-водородная, трифторуксусная или метансульфокислота, трехбромистый бор или трихлорид алюминия, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, дихлорэтан, диоксан, низший спирт, такой как метанол или этанол, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником.

В случае, когда R или R₁ в соединении формулы I содержат азотзащитные группы, такие как бензилоксикарбонил и тому подобное, другое соединение формулы I согласно приведенному выше определению может быть получено путем удаления указанных защитных групп при восстанавливающих условиях, таких как, например, в присутствии водорода и катализатора гидрирования, в подходящем растворителе, таком как этанол, метанол, этилацетат или их смесь. Катализатором обычно является металл, чаще производное палладия, такое как, например, палладий-на-угле, гидроксид палладия или палладиевая чернь.

В случае, когда R или R₁ в соединении формулы I содержат азотзащитные группы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил и тому подобное, другое соединение формулы I согласно приведенному выше определению может быть получено путем удаления указанных защитных групп в основных условиях, таких как, например, карбонат натрия, калия или цезия, гидроксид натрия, калия или бария, гидразин, пиперидин, морфолин и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, вода, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и тому подобное, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником.

Согласно превращению B способа соединение формулы I согласно приведенному выше определению, где R₄ замещен в любых свободных положениях кольца -OR₁₂, где R₁₂ является группой, определенной выше, может быть превращено в другое соединение формулы I, где R₄ замещен в любых свободных положениях кольца -ОН-группой, путем использования кислоты, такой как бромисто-водородная кислота, трехбромистый бор, хлорид алюминия и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, дихлорметан, дихлорэтан, уксусная кислота, уксусный ангидрид и тому подобное, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником.

Согласно превращению C способа соединение формулы I согласно приведенному выше определению, где R₂ означает нитрогруппу, может быть превращено в другое соединение формулы I, где R₂ означает аминогруппу, путем взаимодействия с подходящим восстанавливающим агентом, таким как молекулярный водород, циклогексен, циклогексадиен, муравьиная кислота, формиат аммония и тому подобное, в присутствии катализатора гидрирования, такого как, например, палладий-на-угле, гидроксид палладия, палладиевая чернь, Ni Ренея и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как, метанол, этанол, диоксан и тому подобное, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником. Альтернативно, данное превращение может осуществляться с металлами, такими как олово, железо, цинк и тому подобное, в присутствии протонной кислоты, такой как хлористо-водородная, уксусная кислота и тому подобное, необязательно в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником.

Согласно превращению D способа соединение формулы I согласно приведенному выше определению, где R₂ означает аминогруппу, может быть превращено в другое соединение формулы I, где R₂ означает галоген, такой как атом хлора или брома, путем взаимодействия с алкилнитритом и хлоридом меди(II) или бромидом меди(II) в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, тетрагидрофуран и

тому подобное, при температуре от 0°C до комнатной температуры. Альтернативно, такое же превращение может быть осуществлено путем использования нитрита натрия или калия и хлорида меди(I) или бромид меди(I) в присутствии хлористо-водородной или бромисто-водородной кислоты при температуре от 0°C до комнатной температуры. Кроме того, соединение формулы I согласно приведенному выше определению, где R₂ или R₃ означает NH₂-группу, может быть превращено в другое соединение формулы I, где R₂ или R₃ означает фтор, путем взаимодействия с тетрафторборатом нитрозония в растворителе, таком как о-дихлорбензол, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником. Альтернативно, такое же превращение может быть осуществлено с алкилнитритом и трехфтористым бором в растворителе, таком как о-дихлорбензол, или с четырехфтористым кремнием в дихлорметане или с нитритом натрия или калия и комплексом фтористого водорода и пиридина, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником.

Согласно превращению E способа соединения формулы I, где R и/или R₁ означают атом(ы) водорода, может быть превращено в другое соединение формулы I, где R и/или R₁ не являются COR₅ или оба атомами водорода, путем взаимодействия исходного материала с подходящим альдегидом или кетоном в присутствии восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид тетраметиламмония, цианоборгидрид натрия, боргидрид натрия, цинк, необязательно в присутствии протонной кислоты, такой как хлористо-водородная, уксусная, трифторуксусная, муравьиная кислота и тому подобное, или в присутствии кислоты Льюиса, такой как хлорид цинка, бромид цинка, хлорид олова(IV), хлорид титана(IV), трехфтористый бор и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, дихлорметан, уксусная кислота, N,N-диметилформамид и тому подобное, при температуре от 0°C до комнатной температуры. Альтернативно, превращение может осуществляться путем использования подходящих R или R₁ производных, таких как соответствующий йодид, бромид, хлорид, метансульфонат, трифторметансульфонат и тому подобное, в присутствии подходящего основания, такого как, например, карбонат натрия, калия или цезия, бикарбонат натрия или калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и тому подобное, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником.

Согласно превращению F способа соединения формулы I согласно приведенному выше определению, где R и/или R₁ означают атомы водорода, может быть превращено в другое соединение формулы I, где R и/или R₁ означает COR₅, путем взаимодействия с R₅COCl, где R₅ является группой, определенной выше, в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, диизопропиоэтиламин, пиридин и тому подобное, в растворителе, таком как дихлорметан, тетрагидрофуран и тому подобное, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником. Альтернативно, превращение может быть осуществлено путем взаимодействия с соединением формулы R₅COOH, где R₅ является группой, определенной выше, в присутствии подходящего связывающего агента, такого как алкилхлорформиат, подходящего карбодиимида, такого как, например, дициклогексилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид и тому подобное, необязательно в присутствии HOBt (1-гидроксibenзотриазол), или других связывающих агентов, таких как, например, карбонилдиимидазол, BOP (бензотриазол-1-илокси)-трис-(диметиламино)фосфония гексафторфосфат), TBUTU (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония тетрафторборат), NATU (O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат), и тому подобное в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, 4-N,N-диметиламинопиридин и тому подобное, карбонат натрия или калия, в растворителе, таком как дихлорметан, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником.

Согласно превращению G способа соединения формулы XIII согласно приведенному выше определению, где X' означает OH-группу, может быть превращено в другое соединение формулы XIII, где X' означает другую уходящую группу. Указанное превращение может быть достигнуто в присутствии подходящей системы галогенирования, такой как I₂/Ph₃P или CBr₄ с имидазолом, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, ацетонитрил и тому подобное, при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником. Все описанные выше способы являются аналогичными способами, которые могут быть осуществлены хорошо известными способами и при подходящих условиях, известных в данной области, как сообщалось, например, в публикации Smith, Michael - March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure - 6th Edition, Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 2007.

Любые из промежуточных соединений описанных выше способов могут быть превращены в другое промежуточное соединение посредством манипулирования аналогичным способом, как в любой реакции превращения, описанной выше.

Исходя из описанного выше, специалисту в данной области будет понятно, что любое соединение формулы I, несущее функциональную группу, которая может быть в дальнейшем превращена в другую функциональную группу, превращающееся путем обработки способами, хорошо известными в данной области, в другие соединения формулы I, предназначено быть включенным в объем настоящего изобретения.

Согласно любому варианту способа получения соединений формулы I исходные материалы и любые другие вещества, участвующие в реакции, являются известными или их легко получить известными методами. Соединения формулы III, (IV), (VIII), (IX), (XI) и (XII) являются коммерчески доступными или могут быть получены известными методами.

Исходя из описанного выше, специалисту в данной области будет понятно, что при получении соединений формулы I любым из описанных выше вариантов способа необязательные функциональные группы в исходных материалах или в их промежуточных соединениях, которые могли вызывать нежелательные побочные реакции, следует соответствующе защитить согласно обычным процедурам. Аналогичным образом, превращение этих последних в незащищенные соединения может осуществляться согласно известным процедурам, описанным, например, в публикации Greene, Theodora W. and Wuts, Peter G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1999.

Как можно легко оценить, если соединения формулы I, полученные способом, описанным выше, получают в виде смеси изомеров, их разделение при использовании обычных методов на индивидуальные изомеры формулы I входит в объем настоящего изобретения.

Обычные методы разделения рацематов включают, например, разделительную кристаллизацию производных диастереоизомерной соли или препаративную хиральную ВЭЖХ и тому подобное. Обычные методы разделения соединений, содержащих один или более асимметричных центров, описаны, например, в публикации Jacques, Jean; Collet, André; Wilen, Samuel H., *-Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1981.

Кроме того, соединения формулы I согласно изобретению также могут быть получены методами комбинаторной химии, широко известными в данной области, например осуществлением описанных выше реакций между промежуточными соединениями, выполняемых параллельно и/или последовательно, и путем обработки в условиях твердофазного синтеза (SPS).

Как установлено выше, зонды, используемые в скрининг-методе, являются соединениями формулы II, согласно приведенному выше определению. Предпочтительно настоящее изобретение раскрывает зонды формулы II согласно приведенному выше определению, характеризующиеся тем, что противоион, представленный X⁻, означает перхлорат, трифторацетат и тому подобное, R₁₃ означает атом водорода или метил, m равно 0 или 1; когда m равно 1, n предпочтительно равно 6; более предпочтительно X⁻ означает трифторацетат.

Соединения формулы II, как определено выше, являются весьма эффективными зондами в связывании с белками PARP, охватывающими как нативные белки полной длины, так и их фрагменты.

Поляризацию сигнала можно измерить, например, посредством устройства для прочтения планшета, такого как Sapphire2 (Tecan). Способность испытуемого соединения к замещению коррелирует со сродством соединения к карману НАД фермента. Константа связывания по сродству (KD) и DC₅₀ испытуемого соединения могут быть определены, как описано в разделе Примеры.

Испытание изобретения основано на использовании в качестве зондов соединений формулы II согласно приведенному выше определению, которые образуют флуоресцентный сигнал.

Предпочтительными соединениями формулы II, как определено выше, являются

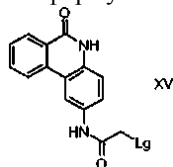
P1 9-диметиламино-11,11-диметил-1-(3-{метил-[(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-илкарбамоил)метил]карбамоил}пропил)-2,3,4,11-тетрагидронафто[2,3-g]хинолиния трифторацетат;

P2 9-диметиламино-11,11-диметил-1-[3-(3-{[(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-илкарбамоил)метил]амино}пропилкарбамоил)пропил]-2,3,4,11-тетрагидронафто [2,3-g]хинолиния трифторацетат и

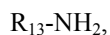
P3 9-диметиламино-11,11-диметил-1-[3-(6-{[(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-илкарбамоил)метил]амино}гексилкарбамоил)пропил]-2,3,4,11-тетрагидронафто [2,3-g]хинолиния трифторацетат.

Настоящее изобретение также раскрывает способ получения соединения формулы II, как определено выше, который включает

стадию i) либо взаимодействие соединения формулы XV

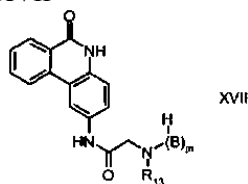


где Lg является группой, определенной выше, с соединением формулы XVI



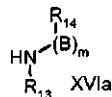
где R₁₃ является группой, определенной выше,

с получением соединения формулы XVII



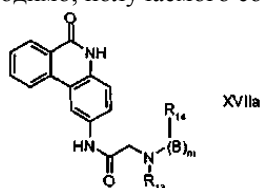
где R_{13} и B являются такими, как определено выше, и m равно 0;

или стадию i_a) взаимодействия соединения формулы XV согласно приведенному выше определению, с соединением формулы XVIa



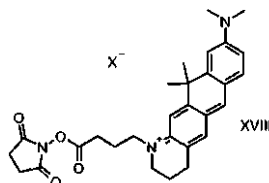
где R_{13} и B являются такими, как определено выше, m равно 1 и R_{14} означает атом водорода, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил или тому подобное; и

стадию i_b) превращения, если необходимо, получаемого соединения формулы XVIIa



где R_{13} и B являются такими, как определено выше, m равно 1 и R_{14} означает метоксикарбонильную, этоксикарбонильную, трет-бутоксикарбонильную, бензилоксикарбонильную, 9-флуоренилметоксикарбонильную группу или тому подобное, в соединении формулы XVII, где R_{14} означает атом водорода;

стадию ii) сочетания получаемого соединения формулы XVII согласно приведенному выше определению с соединением формулы XVIII

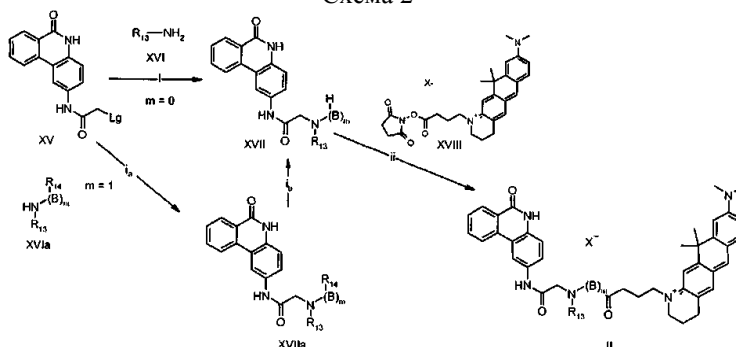


где X^- является группой, определенной выше, с получением конечного соединения формулы II согласно приведенному выше определению и, если необходимо, превращение соединения формулы II в другое соединение формулы II, где X^- является другой группой.

Исходное соединение формулы XV может быть получено, как подробно описано, см., например, WO 2001042219; соединения формулы XVIII описаны в публикации Cha, J. H. et al., J. Med. Chem. 2005, 48, 7513-7516, и ATTO 610 флуоресцентный фрагмент, активированный как его NHS-сложный эфир, является коммерчески доступным (ATTO-TEC GmbH, Siegen, Germany).

На схеме 2 ниже представлено получение соединений формулы II, где R_{13} , R_{14} , B и m имеют значения, определенные выше.

Схема 2



Согласно стадиям i) и i_a) способа соединения формулы XV согласно приведенному выше определению взаимодействует с соединением формулы XVI или XVIa согласно приведенному выше определению в присутствии основания, такого как, например, гидроксид натрия или калия, карбонат натрия, калия или цезия, бикарбонат натрия или калия, триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, диоксан, метанол, этанол или N,N-диметилформамид,

при температуре от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником с получением, исходя из соединения XVI согласно приведенному выше определению, соединения формулы XVII, определенной выше, или, исходя из соединения формулы XVIa, определенной выше, соединения формулы XVIIa согласно приведенному выше определению.

Согласно стадии i_b) способа соединения формулы XVIIa, где m=1, R₁₄ означает метоксикарбонильную, этоксикарбонильную, трет-бутоксикарбонильную, бензилоксикарбонильную, 9-флуоренилметоксикарбонильную группу или тому подобное, превращают в соединение формулы XVI согласно приведенному выше определению путем удаления соответствующей азотзащитной группы. В частности, защитные группы, такие как трет-бутоксикарбонил и тому подобное, могут быть удалены в кислых условиях, предпочтительно в присутствии неорганической или органической кислоты, такой как хлористоводородная, трифторуксусная или метансульфокислота, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, дихлорэтан, диоксан, низший спирт, такой как метанол или этанол, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником. Защитные группы, такие как бензилоксикарбонил и тому подобное, могут быть удалены посредством подходящего восстанавливающего агента, такого как молекулярный водород, циклогексан, муравьиная кислота, формиат аммония и тому подобное, в присутствии катализатора гидрирования, такого как, например, палладий-на-угле, гидроксид палладия, палладиевая чернь, Ni Ренея и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, диоксан и тому подобное, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником.

Защитные группы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил и тому подобное, могут быть удалены в основных условиях, таких как, например, в присутствии карбоната натрия, калия или цезия, гидроксида натрия, калия или бария, гидразина, пиперидина, морфолина и тому подобное, в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, вода, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и тому подобное, при температуре от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником.

Согласно стадии ii) способа соединения формулы XVII согласно приведенному выше определению взаимодействует с соединением формулы XVIII в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин и тому подобное, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид и тому подобное, при температуре от 0°C до комнатной температуры с получением желаемых соединений формулы II.

Фармакология.

Активности соединений оценивали путем измерения ингибирования образования цепей поли(АДФ-рибоза) (PAR) как маркера ингибирования PARP-1.

PARP-1 является полимеразой, индуцируемой повреждением ДНК, которая катализирует расщепление НАД⁺ до никотинамида и АДФ-рибозы и затем использует АДФ-рибозу для синтеза разветвленных, подобных нуклеиновой кислоте полимеров поли(АДФ-рибоза). In vivo, наиболее распространенным поли(АДФ-рибозилированным) белком является PARP-1 как таковой, за которым следуют гистоны. Белок PARP-1 ответственен за 90% активности, индуцируемой повреждением ДНК, в то время как остальные 10% относятся к PARP-2.

Краткие формы и сокращения, используемые в описании, имеют следующее значение:

PAR - (поли(АДФ-рибоза)),

MEM - (минимальная поддерживающая среда),

FCS - (фетальная телячья сыворотка),

FBS - (фетальная бычья сыворотка),

PBS - (забуференный фосфатом физиологический раствор),

LC-MS - (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия) (ЖХ-МС),

HPLC - (высокоэффективная жидкостная хроматография) (ВЭЖХ),

DC₅₀ - (половина максимальной концентрации, приводящей к замещению),

IC₅₀ - (половина максимальной концентрации, приводящей к ингибированию),

STD - (стандартное отклонение).

Клеточный анализ.

Активность ингибиторов PARP-1 в клетке оценивали путем измерения ингибирования образования PAR, индуцированного перекисью водорода в клетках HeLa (ECACC). Уровни PAR в клетке измеряли посредством иммуноцитохимии и количественно определяли, используя прибор ArrayScan vTi (Cellomics Thermo Scientific).

Исследования выполняли следующим образом: 6000 клеток/лунка высевали в 96-луночные планшеты (Perkin Elmer) в среде MEM/10% FCS и инкубировали в течение 24 ч при 37°C, 5% диоксида углерода. Затем добавляли испытуемые соединения при требуемой концентрации в течение 30'. Затем повреждение ДНК индуцировали добавлением перекиси водорода при концентрации 0,1 мМ в течение 15 мин. Концентрационные кривые строили, используя для клеток среду MEM/10% FCS и растворы соединения в ДМСО, конечная концентрация ДМСО в пробе составляла 0,002% (об./об.). Две параллельные лунки для каждой концентрационной точки использовали с обычной самой высокой концентрацией соединения,

составляющей 20 мкМ, и последовательное разведение 1:3. Планшеты сушили и фиксировали путем добавления холодного раствора смеси метанол/ацетон (70:30) в течение 15 мин при комнатной температуре, фиксирующий раствор отсасывали, лунки сушили на воздухе в течение 5 мин и затем подвергали дегидратации в PBS. Сайты неспецифического связывания блокировали путем инкубации лунок в течение 30 мин в буфере PBS, содержащем 5% (мас./об.) FBS, 0,05% твин 20. Затем лунки инкубировали в течение 1 ч при комнатной температуре в буфере PBS, содержащем моноклональное антитело мыши против PAR (анти-PAR, мышинное mAb 10H, Tulip Cat № 1020), разведенное 1:200 в блокирующем растворе. После 3 промывок в PBS лунки инкубировали в PBS (мас./об.) 5% FBS 0,05% твин 20, содержащем 2 мкг/мл Cy2-конъюгированного вторичного козьего антитела против антитела мыши (Amersham Pharmacia Biotech cat. № PA 42002) (максимум абсорбции при 489 нм, максимум флуоресценции при 506 нм) и 1 мкг/мл DAPI (максимум абсорбции при 359 нм, максимум флуоресценции при 461 нм) (4',6-диамидино-2-фенилиндол дилактат) (Sigma cat. №D9564), высокочувствительного красителя для окрашивания нуклеиновых кислот. После промывания 3 раза в PBS клеточную иммунореактивность PAR оценивали, используя прибор ArrayScan vTi с объективом Zeiss 10X 0,5 N.A., применяя программу Cytotoxicity.V3 (Cellomics/Thermo Fisher) с фильтром XF100. По меньшей мере 10 полей, соответствующих по меньшей мере 900 клеткам, просчитывали для каждой лунки. Величины IC_{50} представляют собой концентрацию соединения, при которой сигнал PAR в клетке снижается на 50% по сравнению с необработанными контролями.

Следующую формулу использовали:

$$IC_{50} = \text{низшая точка} + (\text{верхняя точка} - \text{низшая точка}) / (1 + 10^{((\text{LogEC}_{50} - X))}),$$

где X является логарифмом концентрации; параметр IC_{50} представляет собой ответ; кривая IC_{50} начинается с низшей точки и уходит к верхней точке, имея сигмовидную форму. Принимая во внимание описанные выше исследования, соединения формулы I оказывают ингибирующее действие на образование PAR с величинами IC_{50} ниже чем 10 мкМ (табл. 3).

Биохимический анализ.

Сродство испытуемых соединений и их избирательность по отношению к различным изоформам PARP, представляющим интерес, количественно определяли с помощью анализа замещения.

Анализ основан на использовании зонда формулы II, который связывается со связывающим карманом НАД и проявляет способность к значительному изменению поляризации сигнала, наблюдаемого при связывании зонда с PARP-1, -2 и -3.

Зонд (II) испытывали относительно его способности связываться с FL PARP-1, -2 и -3 посредством титрования. Затем данные анализа оценивали (Z' -фактор), а также замещение зонда его остовом и известными коммерчески доступными ингибиторами PARP. Во всех экспериментах поляризацию сигнала измеряли, используя считывающее устройство для планшетов Sapphire2 (Tecan). Анализ данных осуществляли, используя программу Dynafit. В частности, данные титрования подводили к следующему равновесию: фермент + зонд $\rightleftharpoons$ комплекс фермент-зонд, в то время как данные анализа замещения подводили к следующему равновесию: фермент + зонд $\rightleftharpoons$ комплекс фермент-зонд, фермент + соединение $\rightleftharpoons$ комплекс фермент-соединение, тем самым связывание зонда и соединения с ферментом является взаимоисключающим (подлинный конкурентный механизм). Данные замещения также согласовывали, используя программу табличных расчетов Excel (Microsoft Inc. Seattle, USA) для четырех параметров логистической модели (4PL), или модель наклона Хилла для расчета DC_{50} , где величина DC_{50} представляет собой концентрацию соединения, при которой поляризация сигнала снижается на 50% по сравнению с необработанными контролями.

Эксперименты с титрованием осуществляли следующим образом: 50 нМ зонд (соединение P1), FL PARP-1, 2 и 3 при концентрациях от 5 мкМ до 0, с последовательностью разведений 1:1,5 в 50 мМ трис-HCl, pH 7,8, 150 мМ NaCl, 10 мМ $MgCl_2$, 0,001% тритон X100, 1% ДМСО (буфер 1). Подобную процедуру использовали для титрования соединения P3.

Полученные результаты (представленные в табл. 1 ниже) указывают на то, что зонд (соединение P1) проявляет способность связываться со всеми из испытуемых изоформ PARP. Что касается соединения P3, значение KD получено только для PARP-1. Фактор Z' ($Z' = 1 - (3 \cdot (SD\text{-зонд} + \text{белок} + SD\text{-зонд}) / (\text{среднее значение зонд} + \text{белок} - \text{среднее значение зонд}))$) определяли следующим образом: 50 нМ зонд (соединение P1), 250 нМ PARP-1 и 2, 200 нМ PARP-3. Концентрация PARP-1 была равна 100 нМ, когда соединение P3 использовали в качестве зонда. Во всех случаях величины Z' были выше чем 0,7, что указывает на то, что анализы были надежными (табл. 1).

Таблица 1

	KD (мкМ)	STD (мкМ)	Z'
PARP-1 FL (соединение P3)	0,4	0,07	0,75
PARP-1 FL (соединение P1)	1,04	0,14	0,73
PARP-2 FL (соединение P1)	1,05	0,2	0,78
PARP-3 FL (соединение P1)	0,18	0,016	0,9

Исследование было проверено путем использования соединений 3-аминобензамида (3-AB) и PJ-34 в анализе замещения, выполненном следующим образом: вначале были сделаны последовательные разведения испытуемых соединений в 100% ДМСО и затем растворы в ДМСО разбавлены буфером для анализа 1 до конечной концентрации ДМСО в пробе 1%. Соединение 3-AB тестировали при концентрации 100 мкМ, как самой высокой концентрации, в то время как самой высокой концентрацией PJ-34 была концентрация 10 мкМ. Ферменты присутствовали при конечной концентрации 250 нМ для PARP-1 (100 нМ, когда соединение P3 использовали в качестве зонда) и PARP-2, в то время как 200 нМ использовали для PARP-3. Конечная концентрация зонда (соединение P1 или соединение P3) составляла 50 нМ. Смесь ферментов и зонда (соединение P1 или соединение P3) добавляли к предварительно разведенным соединениям. Результаты (табл. 2) указывают на то, что зонд (соединение P1 или соединение P3) мог быть полностью замещен 3-AB и PJ-34 из всех испытуемых изоформ PARP, что указывает на то, что связывание зондов (соединение P1 или соединение P3) является специфическим. В соответствии с этим константы связывания по сродству (KD) определяли путем согласования с подлинным конкурентным механизмом. Величины KD являются средними из трех независимых экспериментов.

3-AB, как предполагали, не оказался избирательным среди изоформ PARP и продемонстрировал низкое сродство относительно PJ-34.

Таблица 2

	PJ34 KD (мкМ)	STD (мкМ)	3-AB KD (мкМ)	STD (мкМ)
PARP-1 FL (соединение P3)	<0,01*		5,56	0,55
PARP-1 FL (соединение P1)	<0,03*		6,68	1,2
PARP-2 FL (соединение P1)	<0,03*		7,4	1,04
PARP-3 FL (соединение P1)	0,15	0,026	17,7	4,25

* Пределы чувствительности анализа, основанные на погрешности выравнивания <50%.

Вместе взятые полученные результаты указывают на то, что анализ замещения является специфическим. Кроме того, он дает возможность количественно оценить активность стандартных испытуемых ингибиторов PARP и, следовательно, избирательность между образцами.

Такой же анализ либо с соединением P1, либо соединением P3 использовали для оценки некоторых характерных соединений формулы I, данные которого представлены в табл. 3.

Таблица 3

Соединение	PARP-1 (DC ₅₀ мкМ)	PARP-1 (Kd мкМ)	PARP-2 (DC ₅₀ мкМ)	PARP-2 (Kd мкМ)	PARP-3 (DC ₅₀ мкМ)	PAR _{анализ} (IC ₅₀ мкМ)
1	<0.25	<0.03	2.89	3.07		0.79
2	0.32	0.20	337.96	6.28		6.72
3	<0.25	<0.03	4.1	3.92		3.26
4	0.31	0.19	0.91	0.95		
5	<0.25	<0.03	4.34	4.59		1.44
6	<0.25	<0.03	>10	>10		0.86
7	<0.25	<0.03	>10	>10		
8	0.82		4.29			
9	0.37		0.86			
10	0.35	0.05	147.78	4.39		0.33
11	<0.25	<0.03	668.20	625.78	0.35	0.18
12	<0.25	0.05	2.91	1.65		0.42
14	<0.25	<0.03	4.29	6.13		4.20
16	<0.25	<0.03	204.31	2.44		0.48
17	<0.25	<0.03	3.28	1.01		0.34
18	<0.25	<0.03	339.05	8.65		0.85
19	<0.25	<0.03	337.79	7.29		
20	<0.25	0.05	5.52	5.35		6.50
21	<0.25	0.04	1.58	1.36		8.30
22	<0.25	<0.03	4.08	1.34		9.50
23	<0.25	<0.03	336.07	501.65	0.48	0.17
24	0.32	<0.03	750.05	501.58	0.37	0.06
25	<0.25	<0.01*	2.29	0.61	0.21	0.06
26	<0.25	<0.01*	0.68	0.33	0.35	0.23
27	<0.25	<0.03	0.77	0.33	0.55	0.25
28	<0.25	<0.03	1.10		0.47	0.40
29	<0.25	<0.03	0.54		0.2	
32	<0.25	<0.03	0.79	0.45	0.28	0.20
33	<0.25	<0.03	0.58	0.25	0.34	0.41
37	<0.25		337.93			0.62
38	<0.25		3.78			0.30
39	<0.25	<0.01*	3.32	4.38	0.28	0.06
43	<0.25	0.04	4.21	2.02	2.52	0.09
44	<0.25	<0.03	0.70	0.40	1.23	0.13
45	<0.25	<0.03	0.42	0.12	0.25	0.28
46	<0.25	<0.01*	5.99	3.61	0.37	0.06
47	<0.25	<0.03	0.51		0.22	0.10
48	<0.25	<0.01*	1.16	0.51	0.33	0.11
49	<0.25	<0.01*	0.97		0.2	0.09
50	<0.25	<0.03	3.30		0.33	0.08
84	<0.25		3.86		1.11	0.57
85	0.38		4.35		0.54	
86	<0.25		4.72		0.33	0.54
87	<0.25		>10		1.11	0.40
88	1.59		5.85		>10	3.44
89	0.4		>10		6.45	7.55

*Анализ осуществляли с соединением P3 в качестве зонда. Во всех других случаях соединения P1 использовали в качестве зонда.

Из вышеприведенного следует, что специалисту в данной области будет понятно, что соединения формулы I являются эффективными и избирательными ингибиторами PARP-1, что продемонстрировано как биохимическими, так и клеточными исследованиями.

Фармакокинетика.

Фармакокинетический профиль и пероральную биодоступность соединений исследовали на мыши (Balb, Nu/Nu, Harlan, Italy) в специальном фармакокинетическом изучении. Соединения приготавливали в смеси 10% твин 80/декстроза для внутривенного струйного введения, в то время как пероральные введения осуществляли, используя соединения, приготовленные в 0,5% метилцеллюлозе. Одно введение при дозе 10 мг/кг было сделано, и три самца животных использовали для каждого способа. Все образцы крови брали из подкожной вены через 5, 30 мин, 1, 6, 24 ч после внутривенного введения и 15, 30 мин, 1, 6, 24 ч после перорального введения. Образцы плазмы получали путем осаждения белков плазмы, добавляя 200 мкл метанола к 10 мкл плазмы в 96-луночной планшете. После закрытия крышкой и перемешивания встряхиванием планшет центрифугировали в течение 15 мин при 3700 об/мин при 6°C. Супернатант рассматривали как конечный экстракт и вносили в систему ЖХ-МС-МС (система ВЭЖХ: Hewlett Packard 1100 series с использованием аналитической колонки Atlantis HILIC Silica 50×2,1 мм 5,0 мкМ; прибор МС: масс-спектрометр Perkin Elmer SCIEX API 2000, и ионизацию осуществляли с Turbo Ion Spray в режиме определения положительных ионов). Нижний предел количественного анализа составлял

5,0 нг/мл, верхний предел количественного анализа составлял 10000 нг/мл. Анализ осуществляли при использовании пакета программ Watson (версия 6.4.0.04) и электронных таблиц Excel (Microsoft Inc. Seattle, USA). Использовали некомпартментный метод (линейно-логарифмический метод трапеций и линейно-регрессионный анализ обычных логарифмически преобразованных концентраций в плазме против времени). После внутривенного дозирования C_0 была установлена равной $C_{0,083}$. Абсолютную биодоступность (F) рассчитывали, исходя из отношения средних значений дозонормализированной концентрации в плазме AUC (площадь под кривой концентрации) при пероральном введении к таковым при IV (внутривенном) введении.

Сокращения, используемые в описании, имеют следующие значения:

AUC - площадь под кривой концентрации в плазме против времени вплоть до последней определяемой концентрации,

Cl - плазменный клиренс,

$C_{\text{макс}}$ - максимальная концентрация в плазме,

$T_{1/2}$ - конечный период полувыведения,

V_{dss} - объем распределения при стационарном состоянии.

Некоторые характерные соединения формулы I оценивали в отношении их фармакокинетических параметров, как представлено в табл. 4 в виде средней величины.

Таблица 4

Соединение	CL (IV болюс) мл/мин/кг	V_{dss} (IV болюс) л/кг	AUC (перорально) М. часы	C_{max} (перорально) М	$T_{1/2}$ (перорально) часы	F по AUC %
33	176	2.9	0.64	0.37	1.11	24
12	177	3.3	0.52	0.49	1.19	17
24	41.1	3.0	6.97	2.88	2.71	50
48	59.9	4.1	2.39	1.93	1.11	27
25	42.2	2.3	8.32	2.91	2.17	71
39	37.9	1.7	11.0	3.78	1.06	72
11	120	2.6	2.94	1.84	1.01	64

Из вышеприведенного следует, что специалисту в данной области будет понятно, что соединения формулы I обладают фармакокинетическими профилями и пероральной доступностью от хороших до превосходных степеней.

In vivo исследования эффективности.

Самцов мышей Balb, бестимусных Nu/Nu из Harlan (Italy) содержали в соответствии с Директивой Совета Европейского Сообщества по. 86/609/ЕЕС, касающейся защиты животных, используемых для экспериментальных или других научных целей, в клетках с бумажным фильтрующим покрытием, пищей и стерилизованной и подкисленной водой. Фрагменты Саран-1 раковых опухолей поджелудочной железы человека имплантировали подкожно. Мышей, несущих пальпируемую опухоль (100-200 мм³), отбирали и располагали в случайном порядке в контрольные и обрабатываемые группы. Каждая группа включала семь животных. Обработку начинали по прошествии одного дня после рандомизации. Соединение формулы I вводили пероральным путем в виде суспензии в метилцеллюлозе при дозах 100 мг/кг ежедневно или дважды в день в течение указанных периодов времени. Размер опухоли регулярно измеряли в течение экспериментов калиперами, массу опухоли рассчитывали, как описано в публикации Simeoni M. et al., Cancer Res 64, 1094-1101 (2004). Ингибирование роста опухоли (TGI, %) рассчитывали согласно уравнению: %TGI=100-(средняя масса опухоли обработанной группы/средняя масса опухоли контрольной группы)·100.

Некоторые характерные соединения формулы I, соединение (25), соединение (39) и соединение (11) оценивали относительно их противоопухолевой активности в качестве единственного средства на модели мыши с Саран-1 BRCA-2-мутациями. Токсичность оценивали на основе снижения массы тела и уровня выживаемости животного. Результаты представлены в табл. 5.

Таблица 5

Соединения	Доза	Режим введения	Макс. TGI (%)	Токсичность
25	100 мг/кг	1-20 один раз в день	18%	0/7
39	100 мг/кг	1-10 два раза в день	48%	0/7
11	150 мг/кг	1-14 два раза в день	31%	0/7

Характерное соединение формулы I, соединение (39) оценивали относительно его противоопухолевой активности на модели мыши с Saran-1 BRCA-2-мутациями в комбинации с темозоломидом. Соединение (39) вводили пероральным путем при дозе 100 мг/кг два раза в день в течение десяти последующих дней (дни от 1 до 10). Темозоломид вводили пероральным путем при дозе 50 мг/кг на дни 3, 4, 5, 6 и 7. Рост опухоли и массу тела измеряли каждые 3 дня. Рост опухоли оценивали посредством калипера. Оба диаметра записывали, и массу опухоли рассчитывали по следующей формуле: длина (мм)×ширина²/2. Влияние противоопухолевой обработки оценивали как задержку начала экспоненциального роста опухоли (см. ссылку Anticancer drugs 7:437-60, 1996). Указанную задержку (Т-С величина) определяли как разницу времени (в днях), требуемого для достижения опухолью обрабатываемой группы (Т) и контрольной группы (С) предопределенного размера (1 г). Токсичность оценивали на основе снижения массы тела и уровня выживаемости животного.

Результаты представлены в табл. 6.

Таблица 6

Обработка	Т-С (дни)	Токсичность
Соединение (39) 100 мг/кг*	3	0/7
темозоломид 50 мг/кг**	3	0/7
темозоломид 50 мг/кг+	21	0/7
Соединение (39) 100 мг/кг***		

*Пероральные обработки, сделанные на дни от 1 до 10 дважды в день.

**Обработки, сделанные пероральным путем один раз в день на дни 3-7.

*** Обработки соединением (39) на дни от 1 до 10, обработки темозоломидом, дни 3-7.

Наблюдаемая задержка во времени (Т-С), когда соединение (39) комбинировали с темозоломидом, превосходила ожидаемую задержку при простом суммировании Т-С, полученной путем индивидуальных обработок указанными средствами, что свидетельствует о значительном синергизме действия соединения (39) и темозоломида.

Из представленного выше следует, что специалист в данной области будет понимать, что соединения формулы I обладают хорошими ингибирующими рост опухоли активностями в качестве единственного средства и синергическими ингибирующими рост опухоли активностями в комбинации с цитотоксическими агентами.

Экспериментальная часть.

Что касается ссылки на любое соединение формулы I согласно изобретению, необязательно в виде фармацевтически приемлемой соли, следует посмотреть экспериментальную часть и формулу изобретения. Ниже представлены примеры получения соединений настоящего изобретения и ссылочные примеры, которые даны только для общего сведения. Ссылаясь на последующие примеры, соединения согласно настоящему изобретению и ссылочные примеры были синтезированы при использовании представленных в описании способов или способов, которые хорошо известны в данной области.

Краткие формы и сокращения, используемые в описании, имеют следующие значения:

мин - минуты,

ммоль - миллимоли,

ДМСО - диметилсульфоксид (ДМСО),

ESI - ионизация электрораспылением.

С целью лучше иллюстрировать настоящее изобретение, без принятия его любого ограничения, следующие примеры представлены в данной работе.

Как употребляют в описании, символы и условные обозначения, используемые в способах, на схемах и в примерах, соответствуют тем, которые используют в современной научной литературе, например Journal of the American Chemical Society или the Journal of Biological Chemistry.

Если не указано иное, все материалы были получены от коммерческих фирм-поставщиков наилучшего качества и использовались без дальнейшей очистки. Безводные растворители, такие как N,N-

диметилформамид, тетрагидрофуран, дихлорметан и толуол, были получены от компании Aldrich Chemical Company. Все реакции с участием чувствительных к воздуху и влаге соединений проводили в атмосфере азота или аргона.

Общая очистка и аналитические методы.

Флэш-хроматографию осуществляли на силикагеле (Merck качество 9395, 60А). ВЭЖХ осуществляли на колонке Waters X Terra RP 18 (4,6×50 мм, 3,5 мкм), используя систему ВЭЖХ Waters 2790, снабженную детектором 996 Waters PDA и одноквадропольным масс-спектрометром Micromass mod. ZQ с источником ионизации электрораспылением (ESI). Подвижная фаза А состояла из 5 мМ аммонийацетатного буфера (pH 5,2 с уксусной кислотой-ацетонитрилом 95:5) и подвижная фаза В состояла из смеси вода-ацетонитрил (5:95). Градиент от 10 до 90% В за 8 мин, удерживание 90% В за 2 мин. УФ-детектор при 220 и 254 нм. Скорость потока 1 мл/мин. Впрыскиваемый объем 10 мкл. Сканирование в полном диапазоне массовых чисел от 100 до 800 а.е.м. Напряжение на капилляре было 2,5 кВ; температура источника составляла 120°C; напряжение на конусе составляло 10.

В. Массы даны в виде отношения m/z.

При необходимости, соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Symmetry C18 (19×50 мм, 5 мкм) или на колонке Waters X Terra RP 18 (30×150 мм, 5 мкм), используя систему препаративной ВЭЖХ Waters 600, снабженную детектором 996 Waters PDA и одноквадропольным масс-спектрометром с ионизацией электрораспылением с режимом определения положительных ионов Micromass mod. ZMD. Подвижная фаза А состояла из смеси вода-0,01% трифторуксусная кислота и подвижная фаза В состояла из ацетонитрила. Градиент от 10 до 90% В за 8 мин, удерживание 90% В 2 мин. Скорость потока 20 мл/мин. В альтернативном варианте подвижная фаза А состояла из смеси вода-0,1% NH₃ и подвижная фаза В состояла из ацетонитрила. Градиент от 10 до 100% В за 8 мин, удерживание 100% В 2 мин. Скорость потока 20 мл/мин.

¹H ЯМР-спектроскопию осуществляли на спектрометре Mercury VX 400, работающем при 400,45 МГц, снабженном 5-мм зондом для метода двойного резонанса [¹H (15N-31P) ID_PFG Varian].

Некоторые сокращения, принятые для спектров ЯМР:

br. - широкий;

quin. - квин;

qt. - квартет;

sxt. - секстет.

Пример 1.

Стадия 1. 2-[2-(3-Метоксифенил)-2-оксоэтокси]бензамид.

К суспензии 5 г (36,5 ммоль) салициламида в 60 мл N,N-диметилформамида добавляли 8,36 г (36,5 ммоль) 2-бром-1-(3-метоксифенил)этанона и 7,57 г (54,7 ммоль) карбоната калия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Воду добавляли при перемешивании и осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 9 г указанного в заголовке соединения (90%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,41 (шир.с, 1H), 7,99 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,69 (шир.с, 1H), 7,67 (дд, J=7,7, 1,5, 0,9 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=2,5, 1,5 Гц, 1H), 7,52 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (ддд, J=8,4, 7,3, 2,0 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J=8,3, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,3, 0,9 Гц, 1H), 7,09 (ддд, J=7,8, 7,3, 1,0 Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 3,85 (с, 3H).

Согласно такой же методике, но используя соответственно замещенные исходные материалы, были получены следующие соединения.

2-(2-Оксо-2-фенилэтокси)бензамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,41 (шир.с, 1H), 8,08 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 2H), 7,99 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,72 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,69 (шир.с, 1H), 7,60 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,51 (ддд, J=8,2, 7,4, 2,0 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,09 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H).

5-Ацетил-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)бензамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,35 (шир.с, 1H), 8,08 (дд, J=8,2, 1,5 Гц, 2H), 8,09 (дд, J=8,8, 2,4 Гц, 1H), 7,86 (шир.с, 1H), 7,73 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,61 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,90 (с, 2H), 2,57 (с, 3H).

2-[2-(4-Метоксифенил)-2-оксоэтокси]бензамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 3,88 (с, 3H), 5,71 (с, 2H), 7,06-7,09 (м, 1H), 7,09-7,14 (м, 2H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,47-7,53 (м, 1H), 7,66 (д, J=1,46 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=7,75, 1,77 Гц, 1H), 8,02-8,10 (м, 2H), 8,46 (шир.с, 1H).

5-Хлор-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)бензамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,39 (шир.с, 1H), 8,07 (дд, J=7,8, 1,2 Гц, 2H), 7,91 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,87 (шир.с, 1H), 7,72 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,60 (т, J=8,0 Гц, 2H), 7,57 (дд, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H).

5-Фтор-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)бензамид.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,47 (шир.с, 1H), 8,07 (дд, J=8,4, 1,3 Гц, 2H), 7,87 (шир.с, 1H), 7,72 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=9,6, 3,2 Гц, 1H), 7,60 (т, J=7,7 Гц, 2H), 7,39 (ддд, J=9,0, 7,6, 3,3 Гц, 1H), 7,34 (дд,

J=9,1, 4,5 Гц, 1Н), 5,78 (с, 2Н).

4-Нитро-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)бензамид.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,42 (шир.с, 1Н), 8,15 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,13 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 8,12 (дд, J=7,7, 1,3 Гц, 2Н), 8,02 (шир.с, 1Н), 7,94 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1Н), 7,75 (тт, J=7,4, 1,3 Гц, 1Н), 7,62 (т, J=7,7 Гц, 2Н), 5,97 (с, 2Н).

5-Нитро-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)бензамид.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,76 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 8,38 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1Н), 8,36 (шир.с, 1Н), 8,08 (дд, J=8,3, 1,1 Гц, 2Н), 8,05 (шир.с, 1Н), 7,74 (тт, J=7,4, 1,3 Гц, 1Н), 7,61 (т, J=7,7 Гц, 2Н), 7,52 (д, J=9,3 Гц, 1Н), 5,97 (с, 2Н).

3-Метил-2-(2-оксо-2-фенилэтокси)бензамид.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,96 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 2Н), 7,93 (шир.с, 1Н), 7,68 (тт, J=7,3, 1,3 Гц, 1Н), 7,55 (т, J=8,0 Гц, 2Н), 7,51 (ддд, J=7,7, 1,7, 0,4 Гц, 1Н), 7,48 (шир.с, 1Н), 7,35 (ддд, J=7,5, 1,7, 0,7 Гц, 1Н), 7,13 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 5,42 (с, 2Н), 2,31 (с, 3Н).

2-[2-(3-Хлорфенил)-2-оксоэтокси]бензамид.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,35 (шир.с, 1Н), 8,13 (т, J=1,8 Гц, 1Н), 8,02 (ддд, J=7,7, 1,5, 1,0 Гц, 1Н), 7,98 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,79 (ддд, J=8,1, 2,2, 1,0 Гц, 1Н), 7,70 (шир.с, 1Н), 7,63 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 7,51 (ддд, J=8,4, 7,3, 2,0 Гц, 1Н), 7,31 (дд, J=8,4, 0,7 Гц, 1Н), 7,09 (ддд, J=7,8, 7,3, 1,0 Гц, 1Н), 5,78 (с, 2Н).

5-Фтор-2-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]бензамид.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,47 (шир.с, 1Н), 7,87 (шир.с, 1Н), 7,69 (дд, J=9,5, 3,1 Гц, 1Н), 7,66 (ддд, J=7,7, 1,6, 1,0 Гц, 1Н), 7,56 (дд, J=2,4, 1,6 Гц, 1Н), 7,51 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 7,39 (ддд, J=9,0, 7,6, 3,2 Гц, 1Н), 7,34 (дд, J=9,1, 4,5 Гц, 1Н), 7,29 (ддд, J=8,3, 2,7, 0,8 Гц, 1Н), 5,76 (с, 2Н), 3,85 (с, 3Н).

5-Фтор-2-[2-(4-метоксифенил)-2-оксоэтокси]бензамид.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,53 (шир.с, 1Н), 8,04 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 7,85 (шир.с, 1Н), 7,68 (дд, J=9,6, 3,2 Гц, 1Н), 7,38 (ддд, J=9,1, 7,6, 3,3 Гц, 1Н), 7,32 (дд, J=9,1, 4,4 Гц, 1Н), 7,11 (д, J=8,9 Гц, 2Н), 5,71 (с, 2Н), 3,87 (с, 3Н).

2-[2-(3-Хлорфенил)-2-оксоэтокси]-5-фторбензамид.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 8,41 (шир.с, 1Н), 8,12 (т, J=1,8 Гц, 1Н), 8,01 (дт, J=8,0, 1,2 Гц, 1Н), 7,88 (шир.с, 1Н), 7,79 (ддд, J=8,0, 2,2, 1,0 Гц, 1Н), 7,69 (ддд, J=9,6, 3,0, 0,5 Гц, 1Н), 7,63 (т, J=7,9 Гц, 1Н), 7,39 (ддд, J=9,1, 7,4, 3,2 Гц, 1Н), 7,36 (ддд, J=9,1, 4,6, 0,5 Гц, 1Н), 5,77 (с, 2Н).

2-(2-Оксо-2-тиофен-3-илэтокси)бензамид.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,31-1,40 (м, 2Н), 1,40-1,52 (м, 4Н), 1,67 (квин, J=6,59 Гц, 2Н), 2,24 (шир.с, 6Н), 3,51 (т, J=6,23 Гц, 2Н), 6,85 (д, J=8,79 Гц, 2Н), 7,51 (ддд, J=8,00, 7,08, 1,28 Гц, 3Н), 7,51 (д, J=8,67 Гц, 2Н), 7,77 (ддд, J=8,18, 7,02, 1,28 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=7,95 Гц, 1Н), 8,20 (ддд, J=7,93, 1,10, 0,49 Гц, 1Н), 9,75 (с, 1Н), 11,05 (с, 1Н).

Стадия 2. 3-(3-Метоксифенил)-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

Тщательно перемешиваемую суспензию 9 г (31,5 ммоль) 2-[2-(3-метоксифенил)-2-оксоэтокси]бензамида и 0,3 г (1,58 ммоль) п-толуолсульфокислоты в толуоле (0,3 л) кипятили с обратным холодильником с насадкой Дина-Старка в течение 2 ч. После концентрирования растворителя при пониженном давлении остаток обрабатывали этилацетатом и диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество фильтровали, промывали смесью описанных выше растворителей, сушили в вакууме с получением 7,55 г указанного в заголовке соединения (83%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,76 (с, 1Н), 7,78 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1Н), 7,57 (ддд, J=8,1, 7,3, 1,8 Гц, 1Н), 7,30 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,29 (тд, J=7,5, 1,2 Гц, 1Н), 7,14 (дд, J=8,1, 0,8 Гц, 1Н), 7,05 (ддд, J=7,7, 1,6, 0,9 Гц, 1Н), 7,01 (дд, J=2,3, 1,8 Гц, 1Н), 6,94 (ддд, J=8,3, 2,5, 0,8 Гц, 1Н), 6,91 (д, J=0,4 Гц, 1Н), 3,78 (с, 3Н).

Согласно такой же методике, но при использовании соответственно замещенных исходных материалов были получены следующие соединения.

3-Фенил-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,77 (с, 1Н), 7,78 (дд, J=7,7, 1,6 Гц, 1Н), 7,57 (ддд, J=8,2, 7,4, 1,8 Гц, 1Н), 7,36-7,50 (м, 5Н), 7,29 (тд, J=7,6, 0,9 Гц, 1Н), 7,14 (дд, J=8,2, 0,7 Гц, 1Н), 6,87 (с, 1Н).

7-Ацетил-3-фенил-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,97 (с, 1Н), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,13 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1Н), 7,38-7,52 (м, 5Н), 7,28 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 6,90 (с, 1Н), 2,61 (с, 3Н).

3-(4-Метоксифенил)-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 3,76 (с, 3Н), 6,77 (с, 1Н), 6,94 (д, J=8,91 Гц, 3Н), 7,13 (дд, J=8,06, 0,73 Гц, 1Н), 7,28 (тд, J=7,54, 1,04 Гц, 1Н), 7,39 (д, J=8,91 Гц, 2Н), 7,56 (ддд, J=8,06, 7,32, 1,83 Гц, 1Н), 7,77 (дд, J=7,81, 1,71 Гц, 1Н), 9,72 (с, 1Н).

7-Хлор-3-фенил-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,95 (с, 1Н), 7,75 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 7,63 (дд, J=8,7, 2,8 Гц, 1Н), 7,37-7,52 (м, 5Н), 7,20 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 6,90 (с, 1Н).

7-Фтор-3-фенил-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,93 (с, 1Н), 7,51 (дд, J=9,0, 3,2 Гц, 1Н), 7,38-7,49 (м, 6Н), 7,20 (дд,

J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 6,90 (с, 1H).

8-Нитро-3-фенил-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 10,15 (с, 1H), 8,12 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,38-7,44 (м, 3H), 6,95 (с, 1H).

7-Нитро-3-фенил-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 10,13 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,40 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,48-7,53 (м, 2H), 7,41 (с, 4H), 6,92 (с, 1H).

9-Метил-3-фенил-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,76 (с, 1H), 7,58 (дд, 1H), 7,42-7,50 (м, 3H), 7,33-7,42 (м, 3H), 7,16 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 2,31 (с, 3H).

3-(3-Хлорфенил)-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,82 (с, 1H), 7,78 (дд, J=7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,57 (тд, 1H), 7,53-7,54 (м, 1H), 7,40-7,47 (м, 3H), 7,30 (тд, J=7,6, 1,1 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 6,97 (с, 1H).

7-Фтор-3-(3-метоксифенил)-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,91 (с, 1H), 7,51 (дд, J=8,9, 3,2 Гц, 1H), 7,43 (ддд, J=8,9, 8,1, 3,3 Гц, 1H), 7,30 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 7,04 (ддд, J=7,7, 1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,01 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 6,94 (ддд, J=8,3, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 3,78 (с, 3H).

7-Фтор-3-(4-метоксифенил)-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,87 (с, 1H), 7,50 (дд, J=9,0, 3,2 Гц, 1H), 7,42 (ддд, J=8,9, 8,1, 3,3 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,19 (дд, J=8,9, 4,6 Гц, 1H), 6,95 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,79 (с, 1H), 3,76 (с, 3H).

3-(3-Хлорфенил)-7-фтор-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 9,97 (с, 1H), 7,53-7,56 (м, 1H), 7,50 (дд, J=8,9, 3,2 Гц, 1H), 7,36-7,47 (м, 4H), 7,21 (дд, J=8,9, 4,5 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H).

3-Тиофен-3-ил-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,10 (с, 1H), 7,14 (дд, J=8,12, 0,92 Гц, 1H), 7,28 (тд, J=7,50, 1,15 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=5,13, 1,34 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=8,39, 7,11, 1,83 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=5,13, 2,93 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=2,87, 1,28 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=7,75, 1,65 Гц, 1H), 9,80 (с, 1H).

Стадия 3. 4-Гидрокси-3-(3-метоксифенил)-2Н-изохинолин-1-он.

К суспензии 1 г (3,74 ммоль) 3-(3-метоксифенил)-4Н-бензо[f][1,4]оксазепин-5-она в диоксане (20 мл) добавляли 0,225 г (5,6 ммоль) гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле) в строго бескислородной атмосфере и смесь нагревали при 100°C в течение 45 мин. После охлаждения до комнатной температуры 2 N хлористо-водородную кислоту добавляли до создания pH, равного 1, затем добавляли воду до тех пор, пока не достигали полного осаждения продукта. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме с получением 0,82 г указанного в заголовке соединения (82%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 10,93 (шир.с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,22 (ддд, J=8,0, 1,4, 0,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J=8,3, 7,0, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,28 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=2,6, 1,6 Гц, 1H), 6,96 (ддд, J=8,2, 2,5, 1,0 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенного исходного материала были получены следующие соединения.

4-Гидрокси-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 10,96 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,22 (дд, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,79 (тд, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,66-7,71 (м, 2H), 7,54 (ддд, J=8,0, 7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,43-7,49 (м, 2H), 7,36-7,41 (м, 1H).

7-Ацетил-4-гидрокси-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,27 (с, 1H), 8,77 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,28 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,49 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,42 (т, J=7,2 Гц, 1H), 2,69 (с, 3H).

4-Гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2Н-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 3,81 (с, 3H), 7,02 (д, J=8,91 Гц, 2H), 7,51 (ддд, J=8,03, 7,05, 1,16 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,79 Гц, 2H), 7,77 (ддд, J=8,24, 7,02, 1,34 Гц, 1H), 7,93 (ддд, J=8,06, 0,98, 0,61 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,20 (ддд, J=8,06, 1,34, 0,60 Гц, 1H), 10,90 (с, 1H).

7-Фтор-4-гидрокси-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,13 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,02 (дд, J=9,1, 5,4 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=9,5, 2,8 Гц, 1H), 7,66-7,71 (м, 1H), 7,65-7,68 (м, 2H), 7,44-7,49 (м, 2H), 7,37-7,41 (м, 1H).

4-Гидрокси-6-нитро-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,45 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,44 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=8,8, 2,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,50 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,44 (т, J=7,3 Гц, 1H).

4-Гидрокси-7-нитро-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,55 (с, 1H), 8,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,54 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=7,3, 1,4 Гц, 2H), 7,43-7,54 (м, 3H).

3-(3-Хлорфенил)-4-гидрокси-2Н-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,05 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,22 (ддд, J=8,1, 1,3, 0,5 Гц, 1H), 7,97 (д, J=8,1

Гц, 1H), 7,80 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,74 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,64 (дт, J=7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,49 (тд, J=7,8, 0,4 Гц, 1H), 7,45 (ддд, J=7,9, 2,0, 1,3 Гц, 1H).

4-Гидрокси-5-метил-3-фенил-2H-изохинолин-1-он.

МС вычислено: 251,0946; МС найдено: 251,0950. ESI(+) МС: m/z 252 (MH⁺).

7-Фтор-4-гидрокси-3-(3-метоксифенил)-2H-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,10 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,02 (дд, J=9,1, 5,3 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,68 (тд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,37 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (дт, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 6,96 (ддд, J=8,2, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H).

7-Фтор-4-гидрокси-3-(4-метоксифенил)-2H-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,06 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,99 (дд, J=9,1, 5,2 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=9,5, 2,7 Гц, 1H), 7,67 (тд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,02 (д, J=8,9 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H).

3-(3-Хлорфенил)-7-фтор-4-гидрокси-2H-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,20 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,03 (дд, J=8,9, 5,2 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=9,4, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (т, J=1,5 Гц, 1H), 7,70 (тд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 7,63 (дт, J=7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,42-7,52 (м, 2H).

4-Гидрокси-3-тиофен-3-ил-2H-изохинолин-1-он.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 7,52 (ддд, J=7,99, 7,08, 1,16 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=5,07, 2,99 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=8,24, 7,02, 1,34 Гц, 1H), 7,80 (дд, J=5,07, 1,28 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=8,18, 0,98, 0,60 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=2,99, 1,28 Гц, 1H), 8,20 (ддд, J=8,00, 1,34, 0,49 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 10,85 (с, 1H).

Стадия 5. {2-[3-(3-Метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси]этил} карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=3-метоксифенил.)

К раствору 3,79 г (14,19 ммоль) 4-гидрокси-3-(3-метоксифенил)-2H-изохинолин-1-она в N,N-диметилацетамиде (90 мл) добавляли 3,18 г (14,19 ммоль) трет-бутилового эфира (2-бромэтил)карбаминовой кислоты и 5,09 г (15,6 ммоль) карбоната цезия и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере аргона. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои промывали по меньшей мере три раза водой и затем упаривали досуха. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: этилацетат/гексан 1/1) с получением 3,2 г указанного в заголовке соединения (55%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,18 (с, 1H), 8,23 (ддд, J=7,9, 1,2, 0,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=8,1, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,57 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,30 (дт, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=2,4, 1,5 Гц, 1H), 7,01 (ддд, J=8,2, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 6,84 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,49 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,08 (кв, J=6,0 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенных исходных материалов были получены следующие соединения.

[2-(1-Оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)этил]карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,36 (с, 9H), 3,06 (кв, J=5,61 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,79 Гц, 2H), 6,82 (т, J=5,55 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=8,08, 7,04, 1,22 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,11, 1,52 Гц, 2H), 7,78 (ддд, J=8,17, 7,07, 1,34 Гц, 1H), 7,88 (д, J=7,92 Гц, 1H), 8,24 (ддд, J=7,92, 1,34, 0,61 Гц, 1H), 11,21 (с, 1H).

[3-(1-Оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)пропил]карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,35 (с, 9H), 1,61 (квин, J=6,70 Гц, 2H), 2,91 (кв, J=6,40 Гц, 2H), 3,49 (т, J=6,22 Гц, 2H), 6,65 (т, J=5,97 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=8,01, 6,73, 1,46 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,11, 1,52 Гц, 2H), 7,80 (ддд, J=8,05, 6,83, 1,22 Гц, 1H), 7,84 (дд, J=8,15, 1,40 Гц, 1H), 8,24 (ддд, J=8,05, 1,22, 0,70 Гц, 1H), 11,22 (с, 1H).

4-[2-(1-Оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)этил]пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=N-трет-бутоксикарбонилпиперазино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,39 (с, 9H), 2,20 (т, J=5,00 Гц, 4H), 2,34 (т, J=5,00 Гц, 2H), 2,46 (т, J=5,73 Гц, 2H), 3,42 (т, J=5,79 Гц, 2H), 3,56 (т, J=5,42 Гц, 2H), 7,56 (ддд, J=8,05, 7,07, 1,10 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,05, 1,46 Гц, 2H), 7,82 (ддд, J=8,17, 7,07, 1,34 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,17 Гц, 1H), 8,23 (дд, J=7,98, 0,79 Гц, 1H), 11,21 (с, 1H).

{2-[3-(4-Метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси]этил} карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=4-метоксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,37 (с, 9H), 3,08 (кв, J=5,25 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,74 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 6,83 (т, J=5,61 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,91 Гц, 2H), 7,54 (ддд, J=8,03, 7,05, 1,16 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,91 Гц, 2H), 7,77 (ддд, J=8,12, 7,02, 1,34 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,93 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=7,93, 1,34, 0,50 Гц, 1H), 11,14 (с, 1H).

[2-(7-Фтор-1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)этил]карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₃=H, R₂=7-F, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,37 (с, 1H), 7,95 (дд, J=8,8, 5,3 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=9,4, 2,7 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 2H), 7,67 (тд, J=8,9, 2,8 Гц, 1H), 7,44-7,53 (м, 3H), 6,81 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,45 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,05 (кв, J=5,4 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

{2-[3-(3-Хлорфенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси]этил}карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=3-хлорфенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,29 (с, 1H), 8,24 (ддд, J=7,9, 1,1, 0,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,80 (ддд, J=8,1, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,71-7,75 (м, 1H), 7,66-7,70 (м, 1H), 7,59 (ддд, 1H), 7,50-7,54 (м, 2H), 6,84 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,49 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,08 (кв, J=5,4 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

[2-(5-Метил-1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)этил]карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=H, R₃=5-метил, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,23 (с, 1H), 8,14 (ддд, J=8,1, 1,5, 0,5 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 2H), 7,53-7,58 (м, J=7,4, 1,4, 0,5, 0,5, 0,5, 0,5 Гц, 1H), 7,44-7,52 (м, 3H), 7,41 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,55 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,28-3,31 (м, 2H), 2,92 (кв, J=5,9 Гц, 2H), 2,75 (с, 3H), 1,34 (с, 9H).

{2-[7-Фтор-3-(3-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси]этил}карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₃=H, R₂=7-F, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=3-метоксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,34 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=9,4, 2,7 Гц, 1H), 7,67 (тд, J=8,8, 2,9 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,01 (ддд, J=8,2, 2,6, 0,8 Гц, 1H), 6,77-6,87 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,48 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,08 (кв, J=5,6 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

{2-[7-Фтор-3-(4-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси]этил}карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₃=H, R₂=7-F, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=4-метоксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,29 (с, 1H), 7,93 (дд, J=9,0, 5,3 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,66 (ддд, J=9,0, 8,0, 2,8 Гц, 1H), 7,04 (д, J=8,9 Гц, 2H), 6,82 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,45 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,08 (кв, J=5,7 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

{2-[3-(3-Хлорфенил)-7-фтор-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси]этил}карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₃=H, R₂=7-F, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=3-хлорфенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,43 (с, 1H), 7,96 (дд, J=8,8, 5,3 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,70-7,74 (м, 1H), 7,64-7,71 (м, 2H), 7,50-7,53 (м, 2H), 6,83 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,49 (т, J=5,7 Гц, 2H), 3,07 (кв, J=5,4 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

[2-(1-Оксо-3-тиофен-3-ил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)этил]карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₂=R₃=H, R₁=трет-бутоксикарбонил и R₄=тиофен-3-ил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,40 (с, 6H), 3,21-3,28 (м, 2H), 3,60 (т, J=5,55 Гц, 2H), 7,08 (шир.с, 1H), 7,55 (тд, J=7,54, 1,16 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=5,07, 2,99 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=5,13, 1,34 Гц, 1H), 7,78 (ддд, J=8,15, 6,99, 1,34 Гц, 1H), 7,84-7,88 (м, 1H), 8,17 (дд, J=2,81, 1,22 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=7,99, 0,67 Гц, 1H), 11,09 (с, 1H).

7-Ацетил-3-фенил-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он (соединение 30).

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=7-ацетил, R₃=H, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,49 (шир.с, 1H), 8,77 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 2H), 7,44-7,57 (м, 3H), 3,54 (шир.с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,40 (шир.с, 2H), 2,21 (шир.с, 4H), 1,43 (шир.с, 4H), 1,34 (шир.с, 2H).

6-Нитро-3-фенил-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он (соединение 31).

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=6-нитро, R₃=H, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,67 (шир.с, 1H), 8,80 (шир.с, 1H), 8,45 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=8,7, 2,1 Гц, 1H), 7,69-7,74 (м, 2H), 7,48-7,59 (м, 3H), 3,55 (шир.с, 2H), 2,39 (шир.с, 2H), 2,23 (шир.с, 4H), 1,28-1,45 (м, 6H).

4-[2-(Диметиламино)этокси]-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2H)-он (соединение 84).

(I, L=CH₂CH₂, R₂=F, R₃=H, R=R₁=метил, R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,37 (с, 1H), 8,02 (дд, J=5,25, 8,91 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=2,69, 9,40 Гц, 1H), 7,64-7,76 (м, 4H), 7,34-7,55 (м, 4H), 3,53 (т, J=5,74 Гц, 2H), 2,35-2,45 (м, 2H), 2,07 (с, 6H).

трет-Бутил 4-[(7-фтор-1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат.

(I, группа L, взятая вместе с азотом, с которым она связана=пиперидин-4-ил, R₂=F, R₃=H, R=трет-бутоксикарбонил, R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,39 (с, 1H), 7,87-7,96 (м, 1H), 7,63-7,74 (м, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 4,82

(дт, J=4,26, 8,21 Гц, 1H), 4,14 (дд, J=3,30, 5,74 Гц, 1H), 3,56-3,64 (м, 1H), 3,14-3,22 (м, 1H).

3-(3-Метоксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 10).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=3-метоксифенил.)

К суспензии 766 мг (2,86 ммоль) 4-гидрокси-3-(3-метоксифенил)-2H-изохинолин-1-она в метаноле (29 мл) добавляли 1,45 г (5,73 ммоль) 1-(3-хлорпропил)пиперидина гидрохлорид, 1,58 г (11,5 ммоль) карбоната калия и 47 мг (0,286 ммоль) йодида калия и смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 85°C с одновременным охлаждением в течение 15 мин. Растворитель концентрировали в вакууме и смесь обрабатывали дихлорметаном и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и затем упаривали досуха. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол 96/4) с получением 456 мг указанного в заголовке соединения (41%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,19 (с, 1H), 8,23 (дд, J=7,9, 0,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,80 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,40 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,27 (дт, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=2,5, 1,5 Гц, 1H), 7,02 (ддд, J=8,2, 2,6, 0,7 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,55 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,22 (шир.с, 6H), 1,68 (шир.с, 2H), 1,45 (шир.с, 4H), 1,37 (шир.с, 2H).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенных исходных материалов были получены следующие соединения.

3-(3-Метоксифенил)-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 9).

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=3-метоксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,29-1,39 (м, 2H), 1,39-1,50 (м, 4H), 2,24 (шир.с, 4H), 2,44 (т, J=4,82 Гц, 2H), 3,57 (т, J=5,42 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,03 (ддд, J=8,29, 2,56, 0,85 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=2,38, 1,52 Гц, 1H), 7,29 (ддд, J=7,68, 1,34, 0,98 Гц, 1H), 7,41 (т, J=7,92 Гц, 1H), 7,56 (тд, J=7,56, 1,10 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=8,17, 7,07, 1,34 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=7,98, 7,13, 1,10 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=8,05, 1,22, 0,49 Гц, 1H), 11,17 (с, 1H).

3-(4-Метоксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 23).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=4-метоксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,40 (шир.с, 2H), 1,51 (шир.с, 4H), 1,76 (шир.с, 2H), 2,35 (с, 6H), 3,53 (т, J=6,10 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 7,06 (д, J=8,79 Гц, 2H), 7,54 (ддд, J=8,15, 6,93, 1,04 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,79 Гц, 2H), 7,79 (ддд, J=8,06, 7,05, 1,10 Гц, 1H), 7,85 (д, J=8,06 Гц, 1H), 8,22 (д, J=7,81 Гц, 1H), 11,17 (шир.с, 1H).

3-Фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-она трифторацетат (соединение 5).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,36 (квт, J=12,80, 3,29 Гц, 1H), 1,80 (д, J=14,14 Гц, 2H), 1,89 (дкв, J=10,80, 5,80 Гц, 2H), 2,72-2,85 (м, 2H), 2,87-2,98 (м, 2H), 3,55 (т, J=5,91 Гц, 2H), 7,56-7,62 (м, 1H), 7,83 (д, J=3,66 Гц, 2H), 8,26 (д, J=7,92 Гц, 1H), 8,92 (шир.с, 1H), 11,29 (с, 1H).

4-[3-(1-Оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)пропил]пиперазин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=N-трет-бутоксикарбонилпиперазино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,39 (с, 9H), 1,65 (квин, J=6,43 Гц, 2H), 2,18 (т, J=4,20 Гц, 4H), 2,23 (т, J=6,89 Гц, 2H), 3,23 (т, J=4,50 Гц, 4H), 3,53 (т, J=6,16 Гц, 2H), 7,56 (ддд, J=8,17, 7,19, 1,22 Гц, 1H), 7,65-7,70 (м, 2H), 7,81 (ддд, J=7,80, 7,30, 1,22 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J=8,00, 1,10, 0,60 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=8,05, 1,22, 0,50 Гц, 1H), 11,21 (с, 1H).

6-Нитро-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 34).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=H, R₃=6-нитро, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,69 (шир.с, 1H), 8,52 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 2H), 7,46-7,58 (м, 3H), 3,56 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,25 (шир.с, 6H), 1,69 (шир.с, 2H), 1,45 (шир.с, 4H), 1,36 (шир.с, 2H).

7-Нитро-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 35).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=H, R₃=7-нитро, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,77 (шир.с, 1H), 8,91 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (дд, J=9,0, 2,5 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,62-7,71 (м, 2H), 7,48-7,56 (м, 3H), 3,51 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,04-2,91 (м, 6H), 1,32-1,74 (м, 8H).

7-Хлор-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 37).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=7-Cl, R₃=H, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,42 (с, 1H), 8,17 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,7, 2,3 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 2H), 7,43-7,55 (м, 3H), 3,51 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,18 (шир.с, 6H), 1,62 (квин, J=6,7 Гц, 2H), 1,42 (шир.с, 4H), 1,28-1,38 (м, 2H).

7-Фтор-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 38).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=7-F, R₃=H, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,37 (с, 1H), 7,97 (дд, J=8,9, 5,2 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=9,4, 2,8 Гц, 1H), 7,69 (тд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 2H), 7,42-7,53 (м, 3H), 3,51 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,22 (шир.с, 6H), 1,64 (квин, J=6,4 Гц, 2H), 1,43 (шир.с, 4H), 1,35 (шир.с, 2H).

3-(3-Хлорфенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он (соединение 44).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=3-хлорфенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,29 (с, 1H), 8,24 (ддд, J=7,9, 1,2, 0,5 Гц, 1H), 7,91 (ддд, J=8,1, 1,1, 0,6 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,73 (тд, J=1,6, 0,9 Гц, 1H), 7,64 (тт, J=3,7, 1,7 Гц, 1H), 7,58 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,2 Гц, 1H), 7,51-7,54 (м, 2H), 3,55 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,19 (т, J=7,0 Гц, 6H), 1,65 (квин, J=6,6 Гц, 2H), 1,43 (квин, J=5,4 Гц, 4H), 1,30-1,39 (м, 2H).

Метил-[3-(1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)пропил]карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R=метил, R₁=трет-бутоксикарбонил, R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

МС вычислено: 408,2049; МС найдено: 408,2046. ESI(+) МС: m/z 409 (МН⁺).

4-(3-Диэтиламинопропокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 18).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R=R₁=этил, R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,09 (шир.с, 6H), 1,80 (шир.с, 2H), 3,57 (т, J=5,85 Гц, 2H), 7,47-7,55 (м, 3H), 7,58 (ддд, J=8,02, 6,55, 1,52 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=7,99, 1,52 Гц, 2H), 7,82 (тд, J=8,05, 1,10 Гц, 1H), 8,25 (д, J=7,93 Гц, 1H), 8,91 (шир.с, 1H), 11,27 (шир.с, 1H).

3-Фенил-4-(2-пиррол-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он (соединение 13).

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пиррол и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 3,65 (т, J=5,12 Гц, 2H), 4,04 (т, J=5,12 Гц, 2H), 6,06 (т, J=2,13 Гц, 2H), 6,75 (т, J=2,07 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,05 Гц, 1H), 7,44-7,49 (м, 2H), 7,49-7,54 (м, 1H), 7,59-7,65 (м, 1H), 7,65-7,70 (м, 2H), 8,20 (дд, J=7,93, 0,73 Гц, 1H), 11,21 (с, 1H).

3-Фенил-4-(3-пиррол-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он (соединение 15).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пиррол и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,90 (квин, J=6,60 Гц, 2H), 3,50 (т, J=5,97 Гц, 2H), 3,80 (т, J=7,13 Гц, 2H), 5,91 (т, 2H), 6,55 (т, J=2,07 Гц, 2H), 7,56 (дд, J=8,05, 4,15 Гц, 1H), 7,65-7,71 (м, 2H), 7,80 (д, J=3,54 Гц, 2H), 8,24 (дт, J=7,93, 0,91 Гц, 1H), 11,23 (с, 1H).

3-Фенил-4-(3-пирролидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он (соединение 21).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пирролидино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,74 (шир.с, 6H), 2,63 (шир.с, 6H), 3,55 (т, J=6,10 Гц, 2H), 7,57 (ддд, J=8,05, 6,89, 1,28 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,05, 1,46 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=8,17, 6,95, 1,22 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=8,20, 1,20 Гц, 1H), 8,24 (д, J=7,56 Гц, 1H), 11,24 (с, 1H).

7-Фтор-3-(3-метоксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 43).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=H, R₃=7-F, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=3-метоксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,41 (с, 1H), 9,43 (шир.с, 1H), 7,91 (дд, J=9,2, 4,9 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=9,5, 2,8 Гц, 1H), 7,72 (тд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,44 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,26 (дт, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=2,4, 1,6 Гц, 1H), 7,06 (ддд, J=8,3, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,57 (т, J=5,9 Гц, 2H), 3,24-3,39 (м, 2H), 2,92 (тд, J=8,1, 5,1 Гц, 2H), 2,70-2,83 (м, 2H), 1,94 (дкв, J=11,0, 5,8 Гц, 2H), 1,57-1,83 (м, 4H), 1,26-1,70 (м, 2H).

4-(2-Хлорэтокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он.

К суспензии 180 мг (0,76 ммоль) 4-гидрокси-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она в метаноле (6 мл) добавляли 315 мг (2,28 ммоль) карбоната калия и 190 мкл (2,28 ммоль) 1-бром-2-хлорэтана и смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 120°C в течение 10 мин. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и образующийся сырой продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: этилацетат/гексан 1/2) с получением 100 мг указанного в заголовке соединения (44%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,21 (шир.с, 1H), 8,23 (дд, J=7,9, 0,7 Гц, 1H), 7,94 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,4 Гц, 1H), 7,66-7,72 (м, 2H), 7,55 (ддд, J=8,0, 7,1, 1,2 Гц, 1H), 7,42-7,52 (м, 3H), 3,55 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,55 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,25-2,35 (м, 4H), 1,62 (дт, 4H).

трет-Бутил {3-[(7-фтор-1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)окси]пропил}карбамат.

(I, L=CH₂CH₂CH₂, R₂=F, R₃=R=H, R₁=трет-бутоксикарбонил, R₄=фенил.)

К раствору 0,45 г (1,76 ммоль) 7-фтор-4-гидрокси-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она в N,N-диметилформамиде (18 мл) добавляли 0,38 г (1,58 ммоль) трет-бутилового эфира (3-бромпропил)карбаминовой кислоты и 0,084 г (3,56 ммоль) гидрида натрия и образованную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере аргона. Воду добавляли к реакционной смеси и смесь экстрагировали дважды этилацетатом. Объединенные органические слои промывали по меньшей мере три раза водой и затем упаривали досуха. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: этилацетат/гексан 4/6) с получением 0,4 г указанного в заголовке соединения (55%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,37 (с, 1H), 7,85-7,95 (м, 2H), 7,61-7,72 (м, 3H), 7,41-7,54 (м, 3H), 6,65 (шир.с, 1H), 3,48 (т, J=6,16 Гц, 2H), 2,86-2,95 (м, 2H), 1,60 (т, J=6,77 Гц, 2H), 1,34-1,37 (м, 8H).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенных исходных материалов были получены следующие соединения.

7-Фтор-3-фенил-4-[2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этокси]изохинолин-1(2Н)-он.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,36 (с, 1Н), 8,08 (дд, J=5,25, 8,91 Гц, 1Н), 7,89 (дд, J=2,75, 9,34 Гц, 1Н), 7,66-7,74 (м, 3Н), 7,41-7,54 (м, 3Н), 4,47 (т, J=2,50 Гц, 1Н).

Стадия 6. 4-(2-Морфолин-4-илэтокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он (соединение 54).

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=морфолино и R₄=фенил.)

К суспензии 20 мг (0,07 ммоль) 4-(2-хлорэтокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она в ацетонитриле (0,35 мл) добавляли 11 мг (0,08 ммоль) карбоната калия и 7 мкл (0,08 ммоль) морфолина и смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при 120°C в течение 1 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и образующийся сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 7 мг указанного в заголовке соединения (28%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,22 (шир.с, 1Н), 8,24 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 8,00 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,80-7,86 (м, 1Н), 7,67-7,71 (м, 2Н), 7,57 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,43-7,53 (м, 3Н), 3,54-3,60 (м, 2Н), 3,51 (шир.с, 4Н), 2,42-2,48 (м, 2Н), 2,25 (шир.с, 4Н).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенных производных, были получены следующие соединения.

3-Фенил-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он (соединение 51).

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пиперидино и R₄=фенил.)

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,19 (шир.с, 1Н), 8,23 (ддд, J=7,9, 1,3, 0,7 Гц, 1Н), 8,01 (ддд, J=8,1, 1,0, 0,4 Гц, 1Н), 7,80 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,3 Гц, 1Н), 7,66-7,70 (м, 2Н), 7,55 (ддд, J=8,0, 7,1, 1,1 Гц, 1Н), 7,43-7,52 (м, 3Н), 3,53 (т, J=5,5 Гц, 2Н), 2,40 (т, J=5,5 Гц, 2Н), 2,21 (т, J=4,9 Гц, 4Н), 1,42 (квин, J=5,4 Гц, 4Н), 1,33 (кв, J=5,6 Гц, 2Н).

4-(2-Диэтиламиноэтокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он (соединение 52).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=этил, R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,20 (шир.с, 1Н), 8,23 (ддд, J=8,1, 1,3, 0,5 Гц, 1Н), 7,98 (ддд, J=8,2, 1,1, 0,6 Гц, 1Н), 7,81 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,3 Гц, 1Н), 7,66-7,71 (м, 2Н), 7,56 (ддд, J=8,1, 7,0, 1,2 Гц, 1Н), 7,43-7,53 (м, 3Н), 3,50 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 2,51-2,54 (м, 2Н), 2,36 (кв, J=7,1 Гц, 4Н), 0,85 (т, J=7,1 Гц, 6Н).

3-Фенил-4-(2-пирролидин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-он (соединение 53).

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R¹ вместе=пирролидино и R₄=фенил.)

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,21 (шир.с, 1Н), 8,23 (дд, J=7,9, 0,7 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 7,81 (ддд, J=8,2, 7,0, 1,4 Гц, 1Н), 7,66-7,72 (м, 2Н), 7,55 (ддд, J=8,0, 7,1, 1,2 Гц, 1Н), 7,42-7,52 (м, 3Н), 3,55 (т, J=5,9 Гц, 2Н), 2,55 (т, J=5,9 Гц, 2Н), 2,25-2,35 (м, 4Н), 1,62 (дт, 4Н).

4-[3-(Бензиламино)пропокси]-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2Н)-он (соединение 87).

(I, L=CH₂CH₂CH₂, R₂=F, R₃=R=H, R₁=бензил, R₄=фенил.)

К суспензии 50 мг (0,14 ммоль) 4-(3-аминопропокси)-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2Н)-она хлоргидрата в метаноле (1 мл) добавляли 23 мг (0,28 ммоль) натрия ацетата, 10,5 мг (1,12 ммоль) хлорида цинка и 21 мкл (0,21 ммоль) бензальдегида и образованную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем 10,5 мг (0,28 ммоль) цианоборгидрида натрия добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и образующийся твердый остаток разбавляли этилацетатом и промывали дважды водой. Объединенные органические слои упаривали досуха и сырой продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол 9/1) с получением 32 мг указанного в заголовке соединения (57%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,17 (с, 1Н), 7,83-7,95 (м, 2Н), 7,61-7,70 (м, 3Н), 7,39-7,49 (м, 3Н), 7,26-7,34 (м, 5Н), 7,18-7,26 (м, 1Н), 3,64 (с, 2Н), 3,55 (т, J=6,16 Гц, 2Н), 1,66 (квин, J=6,16 Гц, 2Н).

4-[2-(Диэтиламино)этокси]-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2Н)-она трифторацетат (соединение 88).

(I, L=CH₂CH₂, R₂=F, R₃=H, R=R₁=этил, R₄=фенил.)

К раствору 20 мг (0,048 ммоль) 7-фтор-4-(2-йодэтокси)-3-фенилизохинолин-1(2Н)-она в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли 13,5 мг (0,097 ммоль) карбоната калия и 0,01 мл (0,097 ммоль) диэтиламина. Смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли дихлорметаном и промывали дважды водой. Объединенные органические слои упаривали досуха и сырой продукт очищали хроматографией с обращенной фазой с получением 2 мг указанного в заголовке соединения (3%).

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 0,85 (т, J=7,1 Гц, 6Н), 2,32-2,40 (м, 4Н), 2,52-2,55 (м, 2Н), 3,48 (т, J=6,1 Гц, 2Н), 7,44-7,52 (м, 3Н), 7,65-7,70 (м, 2Н), 7,71 (ддд, J=8,8, 8,8, 2,7 Гц, 1Н), 7,89 (дд, J=9,3, 2,7 Гц, 1Н), 8,07 (дд, J=8,8, 5,2 Гц, 1Н), 8,32 (широкий сигнал, 1Н).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенных производных, были получены следующие соединения.

7-Фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]-3-фенилизохинолин-1(2Н)-она трифторацетат (соединение 89).

(I, L=CH₂CH₂, R₂=F, R₃=H, R и R₁ вместе=4-метилпиперазин-1-ил, R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,40 (с, 1H), 8,05 (дд, J=5,31, 8,97 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=2,75, 9,34 Гц, 1H), 7,75 (тд, J=2,81, 8,79 Гц, 1H), 7,64-7,71 (м, 2H), 7,43-7,56 (м, 3H).

7-Фтор-3-фенил-4-[2-(фениламино)этокси]изохинолин-1(2H)-она трифторацетат (соединение 90).
(I, L=CH₂CH₂, R₂=F, R₃=R=H и R₁=R₄=фенил.)

МС+1 вычислено: 375,1504; МС+1 найдено: 375,1504. ESI(+) МС: m/z 375 (МН⁺).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,39 (с, 1H), 7,98 (дд, J=5,13, 9,03 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=2,75, 9,34 Гц, 1H), 7,67-7,73 (м, 2H), 7,61 (тд, J=2,81, 8,73 Гц, 1H), 7,44-7,53 (м, 3H), 6,99-7,06 (м, 2H), 6,48-6,54 (м, 1H), 6,45 (дд, J=1,04, 8,61 Гц, 2H), 5,43-5,50 (м, 1H), 3,59 (т, J=5,92 Гц, 2H), 3,13-3,22 (м, 2H).

Пример 2. 4-(3-Аминопропокси)-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2H)-она гидрохлорид (соединение 86).

(I, L=CH₂CH₂CH₂, R₂=F, R₃=R=R₁=H, R₄=фенил.)

Раствор 620 мг (1,5 ммоль) трет-бутил {3-[(7-фтор-1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-ил)окси]пропил} карбамата в 4 М растворе хлористо-водородной кислоты в диоксане (7 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали досуха и твердый остаток обрабатывали диэтиловым эфиром до тех пор, пока не осаждалась хлористо-водородная соль. Продукт собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром с получением 490 мг указанного в заголовке соединения (95%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,42 (с, 1H), 7,87-7,94 (м, 2H), 7,72 (тд, J=2,81, 8,73 Гц, 4H), 7,64-7,68 (м, 2H), 7,44-7,55 (м, 3H), 5,52-3,60 (м, 2H), 2,67-2,75 (м, 2H), 1,72-1,83 (м, 2H).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенных исходных материалов были получены следующие соединения.

7-Фтор-3-фенил-4-(пиперидин-4-илокси)изохинолин-1(2H)-она гидрохлорид (соединение 85).

(I, группа L, взятая вместе с азотом, с которым она связана=пиперидин-4-ил, R₂=F, R₃=R=H, R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,43 (с, 1H), 8,22-8,55 (м, 2H), 7,92 (дд, J=2,81, 9,28 Гц, 1H), 7,84-7,89 (м, 1H), 7,72 (тд, J=2,81, 8,73 Гц, 1H), 7,61-7,68 (м, 2H), 7,44-7,55 (м, 4H), 3,80-3,92 (м, 1H), 2,86 (шир.с, 2H), 2,67 (дт, J=1,85, 3,75 Гц, 2H), 1,79 (шир.с, 2H), 1,52 (шир.с, 2H).

Пример 3. Превращение А.

4-(2-Аминоэтокси)-3-(3-метоксифенил)-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 11).

(I, L=CH₂-CH₂-, R=R₁=R₂=R₃=H и R₄=3-метоксифенил.)

К раствору 3,2 г (7,8 ммоль) трет-бутилового эфира {2-[3-(3-метоксифенил)-1-оксо-1,2-дигидроизохинолин-4-илоксиэтил] карбаминовой кислоты в метаноле (10 мл) добавляли 4 М раствор хлористо-водородной кислоты в диоксане (10 мл) и смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Растворитель упаривали досуха и твердый остаток обрабатывали метанолом и затем диэтиловым эфиром до тех пор, пока не осаждалась хлористо-водородная соль. Продукт собирали фильтрованием, промывали диэтиловым эфиром с получением 2,62 г указанного в заголовке соединения (97%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,27 (с, 1H), 8,25 (дд, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 8,11 (шир.с, 3H), 7,98 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J=8,1, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J=8,0, 7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,43 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,33 (дт, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=2,3, 1,8 Гц, 1H), 7,05 (ддд, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,72 (т, J=5,5 Гц, 2H), 2,96 (секстет, J=5,5 Гц, 2H).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенных исходных материалов были получены следующие соединения.

4-(2-Аминоэтокси)-3-фенил-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 1).

(I, L=CH₂-CH₂-, R=R₁=R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 2,95 (секстет, J=5,36 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,42 Гц, 2H), 7,59 (ддд, J=8,02, 7,04, 1,16 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J=8,17, 7,07, 1,34 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,17 Гц, 1H), 7,98 (шир.с, 3H), 8,26 (ддд, J=8,05, 1,22, 0,50 Гц, 1H), 11,30 (с, 1H).

4-(3-Аминопропокси)-3-фенил-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 3).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂-, R=R₁=R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,74-1,85 (м, 2H), 2,67-2,77 (м, 2H), 3,57 (т, J=6,10 Гц, 2H), 7,58 (ддд, J=8,11, 4,88, 3,35 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=7,92, 1,58 Гц, 2H), 7,70 (шир.с, 3H), 8,25 (д, J=7,92 Гц, 1H), 11,27 (с, 1H).

4-(3-Метиламинопропокси)-3-фенил-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 12).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂-, R=метил, R₁=R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,77-1,87 (м, 2H), 2,49 (т, J=5,49 Гц, 3H), 2,73-2,83 (м, 2H), 3,57 (т, J=6,04 Гц, 2H), 7,58 (дт, J=8,05, 4,15 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=7,99, 1,52 Гц, 2H), 7,83 (д, J=3,66 Гц, 2H), 8,25 (д, J=8,05 Гц, 1H), 8,48 (шир.с, 2H), 11,28 (с, 1H).

4-(4-Аминобутокси)-3-фенил-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 22).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, R=R₁=R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,57 (шир.с, 4H), 2,69 (шир.с, 2H), 3,49 (шир.с, 2H), 7,58 (дт, J=7,99,

4,18 Гц, 1H), 7,73 (шир.с, 3H), 7,69 (дд, J=8,05, 1,34 Гц, 2H), 7,83 (д, J=3,66 Гц, 2H), 8,26 (д, J=7,93 Гц, 1H), 8,73 (шир.с, 1H), 11,26 (с, 1H).

3-Фенил-4-(2-пиперазин-1-илэтокси)-2H-изохинолин-1-она дигидрохлорид (соединение 6).

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пиперазино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 3,66-3,73 (м, 2H), 3,77 (шир.с, 2H), 7,59 (ддд, J=8,05, 7,07, 1,10 Гц, 1H), 7,66-7,72 (м, 2H), 7,83 (ддд, J=8,11, 7,13, 1,34 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,05 Гц, 1H), 8,25 (дд, J=7,92, 0,73 Гц, 1H), 9,43 (шир.с, 3H), 11,30 (с, 1H).

4-(2-Аминоэтокси)-3-(4-метоксифенил)-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 24).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₂=R₃=H и R₄=4-метоксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 2,97 (секстет, J=5,54 Гц, 2H), 3,68 (т, J=5,43 Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 7,02-7,09 (м, 2H), 7,52-7,60 (м, 1H), 7,66-7,72 (м, 2H), 7,81 (тд, J=7,63, 1,34 Гц, 1H), 7,95 (д, J=7,81 Гц, 1H), 8,06-8,14 (м, 3H), 8,24 (дд, J=7,93, 0,73 Гц, 1H), 11,22 (с, 1H).

3-Фенил-4-(3-пиперазин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-она дигидрохлорид (соединение 14).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=пиперазино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,94 (шир.с, 2H), 3,57 (т, J=5,79 Гц, 2H), 7,58 (ддд, J=8,02, 6,49, 1,71 Гц, 1H), 7,65-7,72 (м, 2H), 7,82 (ддд, J=8,05, 7,02, 1,22 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=8,20, 1,22 Гц, OH), 8,25 (д, J=7,93 Гц, 1H), 9,37 (шир.с, 2H), 11,28 (с, 1H), 11,44 (шир.с, 1H).

4-(2-Аминоэтокси)-7-фтор-3-фенил-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 39).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂=7-F и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,46 (шир.с, 1H), 8,07 (дд, J=9,1, 5,2 Гц, 1H), 8,07 (шир.с, 3H), 7,92 (дд, J=9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,66-7,77 (м, 3H), 7,40-7,57 (м, 3H), 3,67 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,94 (т, J=5,4 Гц, 2H).

4-(2-Аминоэтокси)-7-фтор-3-(4-метоксифенил)-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 25).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂=7-F и R₄=4-метоксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,38 (с, 1H), 8,02 (дд, J=8,9, 5,2 Гц, 1H), 7,98 (шир.с, 3H), 7,90 (дд, J=9,3, 2,8 Гц, 1H), 7,71 (тд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,06 (д, J=8,9 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,65 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,98 (секстет, J=5,4 Гц, 2H).

4-(2-Аминоэтокси)-7-фтор-3-(3-метоксифенил)-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 46).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂=7-F и R₄=3-метоксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,42 (с, 1H), 8,05 (дд, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 7,99 (шир.с, 3H), 7,92 (дд, J=9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,73 (тд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,43 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,05 (ддд, J=8,3, 2,6, 0,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,69 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,92-3,04 (м, 2H).

4-(2-Аминоэтокси)-3-(3-хлорфенил)-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 48).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₂=R₃=H и R₄=3-хлорфенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,34 (с, 1H), 8,23 (ддд, J=7,9, 1,2, 0,5 Гц, 1H), 7,97 (шир.с, 3H), 7,94 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,82 (ддд, J=8,1, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,72 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,67 (дт, J=6,4, 2,0 Гц, 1H), 7,59 (ддд, J=8,0, 7,1, 1,0 Гц, 1H), 7,48-7,55 (м, 2H), 3,68 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,89-3,02 (м, 2H).

4-(2-Аминоэтокси)-5-метил-3-фенил-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 49).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂=5-метил и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,33 (шир.с, 1H), 8,16 (ддд, J=7,9, 1,4, 0,5 Гц, 1H), 7,74 (шир.с, 3H), 7,70 (дд, J=7,8, 1,8 Гц, 2H), 7,59 (ддд, J=7,3, 1,4, 0,7 Гц, 1H), 7,47-7,56 (м, 3H), 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,54 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,68 (т, J=6,0 Гц, 2H).

4-(2-Аминоэтокси)-3-(3-хлорфенил)-7-фтор-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 50).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂=7-F и R₄=3-хлорфенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,51 (с, 1H), 8,05 (дд, J=9,0, 5,2 Гц, 1H), 7,98 (шир.с, 3H), 7,93 (дд, J=9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,74 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,74 (тд, J=8,8, 2,8 Гц, 2H), 7,69 (дт, J=6,7, 1,8 Гц, 1H), 7,57 (дт, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,54 (т, J=8,1 Гц, 1H), 3,69 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,98 (шир.с, 1H).

4-(2-Аминоэтокси)-3-тиофен-3-ил-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 29).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₂=R₃=H и R₄=тиофенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 3,13-3,20 (м, 2H), 3,79 (т, J=5,25 Гц, 2H), 7,54-7,61 (м, 2H), 7,69-7,74 (м, 2H), 7,82 (тд, J=7,63, 1,34 Гц, 2H), 7,95 (д, J=8,18 Гц, 2H), 8,13 (шир.с, 3H), 8,18 (т, J=2,07 Гц, 1H), 8,24 (дд, J=7,93, 0,73 Гц, 1H), 11,18 (с, 1H).

Пример 4. Превращение В.

7-Фтор-3-(3-гидроксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 45).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R и R₁ вместе=пиперидино, R₃=H, R₂=7-F, и R₄=3-гидроксифенил.)

К раствору 68 мг (0,166 ммоль) 7-фтор-3-(3-метоксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-она гидрохлорида (соединение 43) в безводном дихлорметане (1 мл) добавляли трехбромистый бор (1 М в дихлорметане) (1 мл, 1 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере аргона. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и сырой продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: первоначальный дихлорметан/метанол/ацетон/7 N аммиак в метаноле: от 93/3/3/1 до 88/6/5/1) с получением свободного основания, которое затем превращали

в хлористо-водородную соль согласно общим химическим процедурам (58 мг указанного в заголовке соединения, 81%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,35 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 9,49 (шир.с, 1H), 7,88-7,92 (м, 2H), 7,71 (тд, J=8,8, 2,7 Гц, 1H), 7,32 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,05-7,08 (м, 2H), 6,89 (ддд, J=8,1, 2,3, 1,0 Гц, 1H), 3,56 (т, J=5,8 Гц, 2H), 2,90 (дт, J=10,6, 5,3 Гц, 2H), 2,70-2,82 (м, J=12,3, 12,3, 9,2, 3,5 Гц, 2H), 1,87-2,01 (м, 2H), 1,60-1,81 (м, 6H), 1,29-1,42 (м, 2H).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенного исходного материала были получены следующие соединения.

4-(2-Аминоэтоксид)-7-фтор-3-(3-гидроксифенил)-2H-изохинолин-1-он (соединение 47).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂=7-F и R₄=3-гидроксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,35 (с, 1H), 9,70 (с, 1H), 8,03 (дд, J=8,9, 5,2 Гц, 1H), 7,99 (шир.с, 3H), 7,90 (дд, J=9,3, 2,7 Гц, 1H), 7,72 (тд, J=8,7, 2,8 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (дт, J=7,9, 1,4 Гц, 1H), 7,09 (т, J=2,0 Гц, 1H), 6,88 (ддд, J=8,1, 2,4, 0,7 Гц, 1H), 3,69 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,98 (секстет, J=5,4 Гц, 2H).

4-(2-Аминоэтоксид)-7-фтор-3-(4-гидроксифенил)-2H-изохинолин-1-она гидробромид (соединение 28).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₃=H, R₂=7-F и R₄=4-гидроксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 3,00 (шир.с, 2H), 3,65 (т, J=5,37 Гц, 2H), 6,88 (д, J=8,67 Гц, 2H), 7,55 (д, J=8,67 Гц, 2H), 7,70 (тд, J=8,73, 2,81 Гц, 1H), 7,90 (шир.с, 3H), 7,89 (дд, J=9,28, 2,81 Гц, 2H), 8,00 (дд, J=8,97, 5,31 Гц, 1H), 9,85 (с, 1H), 11,30 (с, 1H).

3-(3-Гидроксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 33).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R и R₁ вместе=пиперидино, R₂=R₃=H и R₄=3-гидроксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,10 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,22 (дд, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,89 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J=8,1, 7,0, 1,3 Гц, 1H), 7,54 (ддд, J=8,0, 7,0, 1,1 Гц, 1H), 7,28 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (т, J=1,7 Гц, 1H), 7,07 (дт, J=6,6, 1,2 Гц, 1H), 6,84 (ддд, J=8,1, 2,4, 0,9 Гц, 1H), 3,53 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,22 (т, J=7,0 Гц, 6H), 1,66 (квин, J=6,7 Гц, 2H), 1,43 (квин, J=5,1 Гц, 4H), 1,28-1,39 (м, J=5,3, 5,3, 5,3, 5,3, 4,8 Гц, 2H).

3-(4-Гидроксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 27).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R и R₁ вместе=пиперидино, R₂=R₃=H и R₄=4-гидроксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,31-1,40 (м, 2H), 1,40-1,52 (м, 4H), 1,67 (квин, J=6,59 Гц, 2H), 2,24 (шир.с, 6H), 3,51 (т, J=6,23 Гц, 2H), 6,85 (д, J=8,79 Гц, 2H), 7,51 (ддд, J=8,00, 7,08, 1,28 Гц, 3H), 7,51 (д, J=8,67 Гц, 2H), 7,77 (ддд, J=8,18, 7,02, 1,28 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,95 Гц, 1H), 8,20 (ддд, J=7,93, 1,10, 0,49 Гц, 1H), 9,75 (с, 1H), 11,05 (с, 1H).

4-(2-Аминоэтоксид)-3-(3-гидроксифенил)-2H-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 32).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₂=R₃=H и R₄=3-гидроксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,19 (с, 1H), 9,72 (с, 1H), 8,24 (дд, J=8,1, 0,7 Гц, 1H), 8,08 (шир.с, 3H), 7,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,82 (тд, J=7,6, 1,3 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=15,1, 1,1 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,09-7,15 (м, 2H), 6,88 (ддд, J=8,1, 2,2, 1,0 Гц, 1H), 3,72 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,91-3,05 (м, 2H).

4-(2-Аминоэтоксид)-3-(4-гидроксифенил)-2H-изохинолин-1-он (соединение 26).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=R₂=R₃=H и R₄=4-гидроксифенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 2,64 (т, J=5,74 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,74 Гц, 2H), 6,81-6,89 (м, 2H), 7,48-7,56 (м, 3H), 7,78 (тд, J=7,60, 1,28 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,93 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=8,12, 0,67 Гц, 1H).

Пример 5. Превращение С.

7-Амино-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 36).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R и R₁ вместе=пиперидино, R₂=7-амино, R₃=H и R₄=фенил.)

К суспензии 575 мг (1,41 ммоль) 7-нитро-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-она (соединение 35) в диоксане (15 мл) добавляли циклогексен (5 мл, 49,4 ммоль) и 250 мг палладия-на угле (10 мас.% загрузка) и смесь нагревали при 100°C в атмосфере аргона в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита, который затем промывали диоксаном. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол/ацетон/7 N аммиак в метаноле: 90/5/5/1) с получением 210 мг указанного в заголовке соединения (39%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 10,75 (с, 1H), 7,64 (дд, J=7,3, 1,3 Гц, 2H), 7,61 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,38 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,07 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 3,49 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,24 (шир.с, 6H), 1,64 (шир.с, 2H), 1,45 (шир.с, 4H), 1,36 (шир.с, 2H).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенного исходного материала было получено следующее соединение.

6-Амино-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-он (соединение 40).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R и R₁ вместе=пиперидино, R₂=6-амино, R₃=H и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 10,54 (шир.с, 1H), 7,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,7 Гц, 2H), 7,46 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,41 (т, J=7,3 Гц, 1H), 6,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 5,97 (с, 2H), 3,45 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,16 (шир.с, 4H), 2,12 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,61 (квин, J=6,9 Гц, 2H), 1,39 (квин, J=5,3 Гц, 4H), 1,26-1,36 (м, 2H).

Пример 6. Превращение D.

6-Хлор-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он (соединение 41).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R и R₁ вместе=пиперидино, R₂=6-хлор, R₃=H и R₄=фенил.)

К суспензии 34 мг (0,25 ммоль) хлорида меди(II) в ацетонитриле (1 мл) добавляли по каплям 37 мкл (0,316 ммоль) трет-бутилнитрита. Смесь охлаждали на бане со льдом и добавляли суспензию 80 мг (0,21 ммоль) 6-амино-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-она (соединение 40) в ацетонитриле (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона в течение ночи и затем обрабатывали водой и дихлорметаном. Отделенный органический слой промывали один раз насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол/ацетон/7 N аммиак в метаноле: 90/5/5/1) с получением 32 мг указанного в заголовке соединения (38%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,37 (с, 1H), 8,22 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 2H), 7,57 (дд, J=8,5, 2,1 Гц, 1H), 7,43-7,54 (м, 3H), 3,51 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,20 (т, J=6,8 Гц, 6H), 1,61 (квин, J=6,6 Гц, 2H), 1,44 (квин, J=5,4 Гц, 4H), 1,28-1,38 (м, 2H).

6-Фтор-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-он (соединение 42).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R и R₁ вместе=пиперидино, R₂=6-фтор, R₃=H и R₄=фенил.)

К суспензии 67 мг (0,57 ммоль) тетрафторбората нитрозония в дихлорметане (1 мл) добавляли суспензию 145 мг (0,38 ммоль) 6-амино-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-она (соединение 40) в дихлорметане (1 мл) при 0°C при перемешивании и в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. 1,2-Дихлорбензол (1 мл) добавляли и смесь нагревали при 170°C в течение 30 мин. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и реакционную смесь обрабатывали водой и дихлорметаном. Отделенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали флэш-хроматографией (элюент: дихлорметан/метанол/ацетон/7 N аммиак в метаноле: 95/2/2/1) с получением 25 мг указанного в заголовке соединения (17%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,30 (с, 1H), 8,29 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 2H), 7,62 (дд, J=10,2, 2,5 Гц, 1H), 7,44-7,54 (м, 3H), 7,39 (тд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 3,51 (д, J=12,2 Гц, 2H), 2,22 (шир.с, 6H), 1,63 (квин, J=6,6 Гц, 2H), 1,45 (квин, J=5,2 Гц, 4H), 1,29-1,40 (м, 2H).

Пример 7. Превращение E.

4-(2-Метиламиноэтокс)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он (соединение 16).

(I, L=CH₂-CH₂, R=метил, R₁=R₂=R₃=H, и R₄=фенил.)

К раствору 25 мг (0,079 ммоль) 4-(2-аминоэтокс)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она гидрохлорид (соединение 1) в муравьиной кислоте (0,1 мл) добавляли 8 мкл (0,08 ммоль) формальдегида (37% в воде) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 12 мг указанного в заголовке соединения (51%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 2,18 (с, 3H), 2,63 (т, 2H), 3,58 (т, J=5,43 Гц, 2H), 7,57 (ддд, 1H), 7,70 (дд, J=8,05, 1,46 Гц, 2H), 7,82 (ддд, J=8,14, 7,04, 1,28 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,80 Гц, 1H), 8,24 (ддд, J=8,05, 1,22, 0,40 Гц, 1H).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенного исходного материала были получены следующие соединения.

4-(2-Диметиламиноэтокс)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он (соединение 17).

(I, L=CH₂-CH₂, R=R₁=метил, R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 2,08 (с, 6H), 2,43 (шир.с, 2H), 3,54 (т, J=5,73 Гц, 2H), 7,56 (ддд, J=8,02, 7,04, 1,16 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,05, 1,46 Гц, 2H), 7,81 (ддд, J=8,14, 7,04, 1,28 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,80 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=8,05, 1,10, 0,50 Гц, 1H), 11,22 (с, 1H).

4-[2-(4-Метилпиперазин-1-ил)этокс]-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она дигидрохлорид (соединение 19).

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=N-метилпиперазино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 2,78 (шир.с, 3H), 7,49 (т, J=7,40 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,40 Гц, 2H), 7,59 (ддд, J=8,05, 7,13, 0,79 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,90 Гц, 2H), 7,84 (ддд, J=8,11, 7,13, 1,10 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,05 Гц, 1H), 8,25 (д, J=7,44 Гц, 1H), 11,29 (шир.с, 1H).

4-[3-(4-Метилпиперазин-1-ил)пропокси]-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она дигидрохлорид (соединение 20).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=N-метилпиперазино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,89 (шир.с, 2H), 2,79 (шир.с, 3H), 3,56 (т, J=5,85 Гц, 2H), 7,48 (т, J=7,40 Гц, 1H), 7,53 (т, J=7,50 Гц, 2H), 7,58 (ддд, J=8,02, 6,43, 1,89 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,70 Гц, 2H), 7,82 (тд, J=8,05, 0,98 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=8,05, 1,50 Гц, 1H), 8,25 (д, J=7,93 Гц, 1H), 11,27 (шир.с, 1H).

Пример 8. Превращение F.

N-[3-(1-Оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)пропил]ацетамид (соединение 4).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R=ацетил, R₁=R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

К раствору 150 мг (0,45 ммоль) 4-(2-аминоэтоксид)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она (соединение 1) в дихлорметане (6 мл) добавляли триэтиламин (190 мкл, 1,36 ммоль) и ацетилхлорид (39,3 мкл, 0,55 ммоль) в атмосфере аргона при 0°C, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь промывали водой, слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали флэш-хроматографией (дихлорметан:метанол, 97:3) с получением 64 мг указанного в заголовке соединения (42%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 2,18 (с, 3H), 2,63 (т, 2H), 3,58 (т, J=5,43 Гц, 2H), 7,57 (ддд, 1H), 7,70 (дд, J=8,05, 1,46 Гц, 2H), 7,82 (ддд, J=8,14, 7,04, 1,28 Гц, 1H), 7,92 (д, J=7,80 Гц, 1H), 8,24 (ддд, J=8,05, 1,22, 0,40 Гц, 1H).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенного исходного материала были получены следующие соединения.

N-[2-(1-Оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)этил]ацетамид (соединение 2).

(I, L=CH₂-CH₂, R=ацетил, R₁=R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,78 (с, 3H), 3,19 (кв, J=5,70 Гц, 2H), 3,46 (т, J=5,61 Гц, 2H), 7,56 (ддд, 1H), 7,81 (ддд, J=8,29, 7,02, 1,30 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J=8,29, 0,91, 0,51 Гц, 1H), 7,94 (т, J=5,67 Гц, 1H), 8,24 (ддд, J=8,05, 1,22, 0,49 Гц, 1H), 11,22 (с, 1H).

4-[2-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)этоксид]-3-фенил-2Н-изохинолин-1-он (соединение 7).

(I, L=CH₂-CH₂, R₂=R₃=H, R и R₁ вместе=N-ацетилпиперазино и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,98 (с, 3H), 2,20 (т, J=4,69 Гц, 2H), 2,27 (т, J=4,40 Гц, 2H), 2,49 (т, J=5,25 Гц, 2H), 3,58 (т, J=5,30 Гц, 1H), 7,57 (ддд, J=7,95, 7,10, 0,67 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,11, 1,40 Гц, 2H), 7,83 (ддд, J=8,14, 7,10, 1,22 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,05 Гц, 1H), 8,24 (д, J=7,56 Гц, 1H), 11,22 (с, 1H).

N-[3-(1-Оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)пропил]бензамид (соединение 8).

(I, L=CH₂-CH₂-CH₂, R=бензоил, R₁=R₂=R₃=H и R₄=фенил.)

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 1,78 (квин, J=6,64 Гц, 2H), 3,26 (кв, J=6,50 Гц, 2H), 3,56 (т, J=6,28 Гц, 2H), 7,55 (ддд, J=8,01, 7,04, 1,04 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,80 Гц, 2H), 7,86 (д, J=7,90 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=7,98, 1,20, 0,60 Гц, 1H), 8,32 (т, J=5,42 Гц, 1H), 11,22 (с, 1H).

Получение 7-фтор-4-(2-гидроксиэтоксид)-3-фенил-2Н-изохинолин-1(2Н)-она.

К раствору 590 мг (1,54 ммоль) 7-фтор-3-фенил-4-[2-(тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)этоксид]изохинолин-1(2Н)-она в метаноле (12 мл) добавляли 88 мг п-толуолсульфокислоты (0,46 ммоль) и полученную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли дихлорметаном и промывали дважды водным насыщенным раствором бикарбоната натрия. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 438 мг указанного в заголовке соединения (95%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,36 (с, 1H), 8,08 (дд, J=5,25, 8,91 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=2,75, 9,34 Гц, 1H), 7,66-7,74 (м, 3H), 7,41-7,54 (м, 3H), 4,47 (т, J=2,50 Гц, 1H).

Получение 7-фтор-4-(2-йодэтоксид)-3-фенил-2Н-изохинолин-1(2Н)-она.

К раствору 100 мг (0,33 ммоль) 7-фтор-4-(2-гидроксиэтоксид)-3-фенил-2Н-изохинолин-1(2Н)-она в ацетонитриле (10 мл), 350 мг (1,33 ммоль) трифенилфосфина добавляли 90 мг (1,33 ммоль) имидазола и 251 мг (0,99 ммоль) йодида и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч в атмосфере аргона. Смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очисткой остатка флэш-хроматографией (гексан/этилацетат: 6/4) получали 57 мг указанного в заголовке соединения (42%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,41 (с, 1H), 8,06 (дд, J=5,13, 9,03 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=2,62, 9,34 Гц, 1H), 7,64-7,76 (м, 3H), 7,43-7,56 (м, 4H), 3,70 (т, J=6,16 Гц, 2H), 3,22-3,27 (м, 2H).

Пример 9.

Стадия i. 2-Метиламино-N-(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-ил)ацетамид.

К перемешиваемой суспензии 150 мг 2-хлор-N-(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-ил)ацетамида (XV) (0,52 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,4 мл), 9 мл 33% раствора метиламина в этаноле добавляли (мМ). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем этанол упаривали при пониженном давлении и смесь разбавляли диэтиловым эфиром и фильтровали. Затем светло-желтое твердое вещество собирали, промывали эфиром, затем холодной водой и сушили. Указанное в заголовке соединение получали с умеренным выходом (100 мг, 68%).

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,68 (с, 1H), 10,33 (шир.с, 1H), 8,61 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,34 (дд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,89 (ддд, J=8,2, 7,1, 1,4 Гц, 1H), 7,70 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 7,67 (ддд, J=7,9, 7,2, 0,7 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 2,54 (с, 3H).

Стадия ia. (3-[[[6-Оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-илкарбамоил]метил]амино}пропил)карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

К перемешиваемой суспензии 50 мг 2-хлор-N-(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-ил)ацетамида (XV) (0,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли 0,09 мл трет-бутилового эфира (3-аминопропил)карбаминовой кислоты (0,51 ммоль) и 0,036 мл триэтиламина (0,26 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, упаривали досуха и затем остаток очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters X Terra RP 18 (19×250 мм, 5 мкм). Подвижная фаза А состояла из смеси 0,05% аммиак/ацетонитрил: 95/5 и подвижная фаза В состояла из смеси ацетонитрил/вода: 95/5. Градиент от 10 до 75% В за 15 мин. Фракции, содержащие желаемое соединение, сушили с получением 32 мг (выход 44%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,65 (с, 1H), 10,09 (шир.с, 1H), 8,63 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,12-8,12 (м, 1H), 7,88 (ддд, J=8,2, 7,1, 1,4 Гц, 1H), 7,72 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,66 (ддд, J=8,0, 7,1, 0,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,83 (т, J=5,7 Гц, 1H), 3,47 (шир.с, 2H), 3,02 (кв, J=6,8 Гц, 2H), 2,68 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,63 (квин, J=6,9 Гц, 2H), 1,37 (с, 9H).

(6-{{(6-Оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-илкарбамоил)метил}амино}гексил)карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир.

К перемешиваемой суспензии 65 мг 2-хлор-N-(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-ил)ацетамида (XV) (0,23 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли 175 мг гидрохлорида трет-бутилового эфира (6-аминогексил)карбаминовой кислоты (0,69 ммоль) и 0,097 мл триэтиламина (0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли дихлорметаном и образованный раствор промывали вначале водой, затем насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters X Terra RP 18 (19×250 мм, 5 мкм). Подвижная фаза состояла из смеси ацетонитрил/вода: 95/5. Градиент от 10 до 75% В за 15 мин.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,62 (шир.с, 1H), 9,90 (шир.с, 1H), 8,65 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=8,5, 1,2 Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,88 (ддд, J=8,3, 7,1, 1,1 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,7, 1,9 Гц, 1H), 7,65 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,73 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,27-3,33 (м, 2H), 2,89 (кв, J=6,5 Гц, 2H), 2,55 (т, J=7,0 Гц, 2H), 1,97-2,61 (м, 1H), 1,17-1,51 (м, 8H), 1,36 (с, 9H).

Стадия ib. 2-(3-Аминопропиламино)-N-(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-ил)ацетамида гидрохлорид.

(3-{{(6-Оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-илкарбамоил)метил}амино}пропил)карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир 32 мг (0,075 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл) добавляли и 4 N раствор хлористо-водородной кислоты в диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем упаривали с получением 32 мг (выход 97%) указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,72 (с, 1H), 10,90 (с, 1H), 9,29 (д, J=0,6 Гц, 2H), 8,62 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=7,9, 1,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,98 (шир.с, 3H), 7,91 (ддд, J=8,2, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1H), 7,68 (ддд, J=7,9, 7,2, 0,9 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,00 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,11 (шир.с, 2H), 2,92 (секстет, J=6,4 Гц, 2H), 2,00 (квин, J=7,6 Гц, 2H).

2-(6-Аминогексиламино)-N-(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-ил)ацетамида трифторацетат.

(6-{{(6-Оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-илкарбамоил)метил}амино}гексил)карбаминовой кислоты трет-бутиловый эфир 45 мг (0,097 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, упаривали, поглощали диэтиловым эфиром, фильтровали и собранное твердое вещество сушили в вакууме с получением 30 мг (выход 65%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ (м.д.): 11,72 (с, 1H), 10,67 (с, 1H), 8,93 (дт, J=10,7, 5,4 Гц, 2H), 8,58 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=8,1, 1,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,91 (ддд, J=8,2, 7,1, 1,4 Гц, 1H), 7,69 (ддд, J=7,9, 7,2, 0,7 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=9,0, 2,3 Гц, 1H), 7,67 (шир.с, 3H), 7,38 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,99 (т, J=5,4 Гц, 2H), 2,95-3,06 (м, 2H), 2,72-2,85 (м, 2H), 1,64 (квин, J=7,1 Гц, 2H), 1,53 (квин, J=7,0 Гц, 2H), 1,33 (дт, J=6,9, 3,4 Гц, 4H).

Стадия ii. 9-Диметиламино-11,11-диметил-1-(3-{{метил-[(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-илкарбамоил)метил]карбамоил}пропил)-2,3,4,11-тетрагидронафто[2,3-g]хинолиния трифторацетат (соединение P1, X⁻=CF₃CO₂⁻, R₁₃=метил, m=0).

К перемешиваемому раствору 3,65 мг 2-метиламино-N-(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-ил)ацетамида (0,013 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,3 мл) добавляли 0,0067 мл диизопропилэтиламина (0,039 ммоль) и 5 мг АТТО 610 NHS-сложного эфира перхлората (XVIII) (0,0085 ммоль) в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь упаривали и полученный сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Hypersil (21×250 мм, 5 мкм). Подвижная фаза состояла из смеси трифторуксусная кислота/ацетонитрил: 95/5 и подвижная фаза В состояла из смеси ацетонитрил/вода: 95/5. Градиент от 0 до 70% В за 20 мин. Фракции, содержащие желаемое соединение, сушили с получением 1,6 мг указанного в заголовке соединения.

МС вычислено: 654,3444; МС найдено: 654,3447. ESI(+) МС: m/z 654 (M⁺).

Согласно такой же методологии, но при использовании соответственно замещенных исходных материалов были получены следующие соединения.

9-Диметиламино-11,11-диметил-1-[3-(3-[[[(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-илкарбамоил)метил]амино}пропилкарбамоил)пропил]-2,3,4,11-тетрагидронафто[2,3-g]хинолиния трифторацетат (соединение P2, $X^- = CF_3CO_2^-$, $R_{13} = H$, $m = 1$, $B = (CH_2)_3-NH-$).

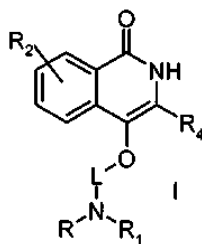
МС вычислено 697,3866; МС найдено: 697,3864. ESI(+) МС: m/z 697 (M^+).

9-Диметиламино-11,11-диметил-1-[3-(6-[[[(6-оксо-5,6-дигидрофенантридин-2-илкарбамоил)метил]амино}гексилкарбамоил)пропил]-2,3,4,11-тетрагидронафто[2,3-g]хинолиния трифторацетат (соединение P3, $X^- = CF_3CO_2^-$, $R_{13} = H$, $m = 1$, $B = (CH_2)_6-NH-$).

МС вычислено: 739,4337; МС найдено: 739,4333. ESI(+) МС: m/z 739 (M^+).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I



где L является линейной или разветвленной C_2 - C_6 алкильной группой или L-NRR₁ группа является 5-8-членной азотсодержащей гетероциклической или гетероциклической C_1 - C_6 алкильной группой;

R и R₁ означают независимо атом водорода, линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкильную или COR₅-группу или взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют 5-8-членную азотсодержащую гетероциклическую или гетероарильную группу, в свою очередь, замещенную линейной или разветвленной C_1 - C_6 алкильной или COR₅-группой;

где R₅ означает линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкильную или фенильную группу или OR₈, где R₈ означает линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкильную группу;

R₂ означает атом водорода, галогена, нитро, линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкилкарбонильную группу, NH₂ или линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкильную группу;

R₄ означает фенил или тиенил, в свою очередь, необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, C_1 - C_6 алкоксигруппой и фенилоксигруппой; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы I по п.1, отличающееся тем, что R₂ означает атом водорода или галогена, нитро, amino, линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкилкарбонильную группу или линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкильную группу; или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение формулы I по п.2, отличающееся тем, что

L представляет собой линейную или разветвленную C_2 - C_4 алкильную группу или L-NRR₁ группа является 5-8-членной азотсодержащей гетероциклической группой;

R и R₁ означают независимо атом водорода, линейную или разветвленную C_1 - C_4 алкильную или COR₅-группу или взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пиперидинильную, пирролидинильную, пиперазинильную или пирролизинильную группу;

R₂ означает атом водорода, хлора или фтора, или нитро, amino, линейную или разветвленную C_1 - C_6 алкилкарбонильную группу, или линейную или разветвленную C_1 - C_4 алкильную группу;

R₄ означает необязательно замещенную фенильную или тиенильную группу;

R₅ означает линейную или разветвленную C_1 - C_4 алкильную группу;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение формулы I по п.1, выбранное из группы, состоящей из

4-(2-аминоэтокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она,

N-[2-(1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)этил]ацетамида,

4-(3-аминопропокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она,

N-[3-(1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)пропил]ацетамида,

3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-она,

3-фенил-4-(2-пиперазин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-она,

4-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этокси]-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она,

N-[3-(1-оксо-3-фенил-1,2-дигидроизохинолин-4-илокси)пропил]бензамида,

3-(3-метоксифенил)-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-она,

3-(3-метоксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-она,

4-(2-аминоэтокси)-3-(3-метоксифенил)-2Н-изохинолин-1-она,

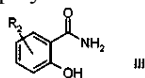
4-(3-метиламинопропокси)-3-фенил-2Н-изохинолин-1-она,

3-фенил-4-(2-пиррол-1-илэтокси)-2Н-изохинолин-1-она,

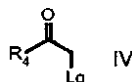
3-фенил-4-(3-пиперазин-1-илпропокси)-2Н-изохинолин-1-она,

[illegible]

3-(4-метоксифенил)-5-метил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-она,
 4-(2-аминоэтоксифенил)-7-фтор-3-(4-феноксифенил)-2H-изохинолин-1-она,
 7-фтор-3-(4-феноксифенил)-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-она,
 4-(2-аминоэтоксифенил)-3-бензил-7-фтор-2H-изохинолин-1-она,
 3-бензил-7-фтор-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-она,
 4-(2-аминоэтоксифенил)-8-фтор-3-фенил-2H-изохинолин-1-она,
 8-фтор-3-фенил-4-(3-пиперидин-1-илпропокси)-2H-изохинолин-1-она,
 4-[2-(диметиламино)этоксифенил]-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2H)-она,
 7-фтор-3-фенил-4-(пиперидин-4-илокси)изохинолин-1(2H)-она,
 4-(3-аминопропокси)-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2H)-она,
 4-[3-(бензиламино)пропокси]-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2H)-она,
 4-[2-(диэтиламино)этоксифенил]-7-фтор-3-фенилизохинолин-1(2H)-она,
 7-фтор-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этоксифенил]-3-фенилизохинолин-1(2H)-она и
 7-фтор-3-фенил-4-[2-(фениламино)этоксифенил]изохинолин-1(2H)-она.
 5. Способ получения соединений формулы I по п.1, включающий стадию 1) алкилирования соединения формулы III

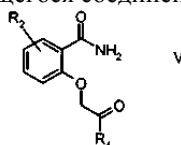


где R₂ является таким, как определено в п.1,
 соединением формулы IV



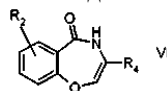
где R₄ является группой, определенной в п.1, и Lg представляет собой соответствующую уходящую группу;

стадию 2) циклодегидратации образующегося соединения формулы V



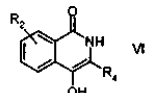
где R₂ и R₄ являются такими, как определено выше;

стадию 3) перегруппировки образующегося соединения формулы VI



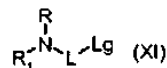
где R₂ и R₄ являются такими, как определено выше,

с получением соединения формулы VII



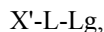
где R₂ и R₄ являются такими, как определено выше;

стадию 4) алкилирования соединения формулы VII согласно приведенному выше определению,
 либо соединением формулы XI



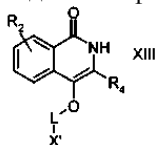
где R, R₁, L и Lg являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы I, как определено в п.1;

либо соединением формулы XII



где L означает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₂-C₆алкильную группу,
 Lg является группой, определенной выше, и X' представляет собой соответствующую уходящую группу;

стадию 5) взаимодействия полученного соединения формулы XIII



где R₂, R₄ и X' являются такими, как определено выше, L означает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₂-C₆алкильную группу,
 с соединением формулы XIV



где R и R₁ являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы I согласно приведенному выше определению;

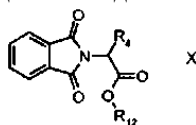
необязательно превращение соединения формулы I в другое соединение формулы I известными химическими реакциями и/или, если желательно, превращение соединения формулы I в его фармацевтически приемлемую соль или превращение соли в свободное соединение формулы I.

6. Способ получения соединений формулы I по п.1, включающий стадию 4) взаимодействия соединения формулы VIII с соединением формулы IX

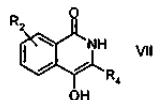


где R₄ является группой, определенной выше, и R₁₂ означает C₁-C₆алкильную или арилC₁-C₆алкильную группу;

стадию 3а) перегруппировки образующегося соединения формулы X

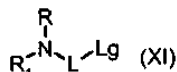


где R₄ и R₁₂ являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы VII



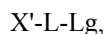
где группа R₂ означает атом водорода, а R₄ определена выше;

стадию 5) алкилирования соединения формулы VII согласно приведенному выше определению, или соединением формулы XI

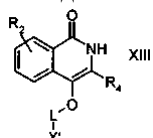


где L является группой по п.1 и R, R₁ и Lg являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы I по п.1;

или соединением формулы XII



где L означает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₂-C₆алкильную группу, Lg является группой, определенной выше, и X' представляет собой соответствующую уходящую группу; стадию 6) взаимодействия образующегося соединения формулы XIII



где R₂, R₄ и X' являются такими, как определено выше, L означает необязательно замещенную линейную или разветвленную C₂-C₆алкильную группу, с соединением формулы XIV



где R и R₁ являются такими, как определено выше, с получением соединения формулы I согласно приведенному выше определению;

необязательно превращение соединения формулы I в другое соединение формулы I известными химическими реакциями и/или, если желательно, превращение соединения формулы I в его фармацевтически приемлемую соль или превращение соли в свободное соединение формулы I.

7. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, опосредованного белком PARP-1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы I по п.1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель и/или разбавитель.

8. Применение соединения формулы I, определенной в п.1 в качестве лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного белком PARP-1.

9. Фармацевтическая композиция по п.7, дополнительно содержащая средство, выбранное из группы, состоящей из цитостатических или цитотоксических средств, средств типа антибиотиков, алкилирующих средств, антиметаболитов, гормональных средств, иммунологических средств, средств типа интерферона, ингибиторов циклооксигеназы, ингибиторов матриксных металлопротеиназ, ингибиторов теломеразы, ингибиторов тирозинкиназы, средств против рецептора ростового фактора, анти-HER средств, анти-EGFR средств, средств против ангиогенеза, ингибиторов фarnезилтрансферазы, ингибито-

ров сигнальных путей *ras-raf*, ингибиторов клеточного цикла, других *cdks*-ингибиторов, тубулинсвязывающих средств, ингибиторов топоизомеразы I, ингибиторов топоизомеразы II.

10. Фармацевтический набор, содержащий соединение формулы I, определенной в п.1, или его фармацевтическую композицию, определенную в п.7, и средство, выбранное из группы, состоящей из цитостатических или цитотоксических средств, средств типа антибиотиков, алкилирующих средств, антиметаболитов, гормональных средств, иммунологических средств, средств типа интерферона, ингибиторов циклооксигеназы, ингибиторов матриксных металлопротеиназ, ингибиторов теломеразы, ингибиторов тирозинкиназы, средств против рецептора ростового фактора, анти-HER средств, анти-EGFR средств, средств против ангиогенеза, ингибиторов фarnезилтрансферазы, ингибиторов сигнальных путей *ras-raf*, ингибиторов клеточного цикла, других *cdks*-ингибиторов, тубулинсвязывающих средств, ингибиторов топоизомеразы I, ингибиторов топоизомеразы II, в виде комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в противораковой терапии.

11. Применение соединения формулы I, определенной в п.1, в производстве лекарственного средства для лечения заболевания, опосредованного белком PARP-1.

