

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 034937

(13) B1

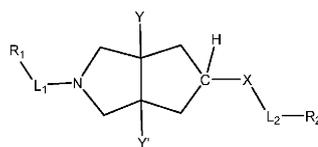
## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента	(51) Int. Cl.	C07D 209/52 (2006.01)
2020.04.08		C07D 401/06 (2006.01)
(21) Номер заявки		C07D 401/12 (2006.01)
201790713		C07D 401/14 (2006.01)
(22) Дата подачи заявки		C07D 403/06 (2006.01)
2015.09.23		C07D 403/12 (2006.01)
		A61K 31/403 (2006.01)
		A61P 25/00 (2006.01)

(54) N-АЛКИЛАРИЛ-5-ОКСОАРИЛОКТАГИДРОЦИКЛОПЕНТА[С]ПИРРОЛЬНЫЕ НЕГАТИВНЫЕ АЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ NR2В

(31) 62/056,284	(56) US-A-5726172
(32) 2014.09.26	US-A1-20060014767
(33) US	US-A1-20120136026
(43) 2017.07.31	WO-A1-2013021054
(86) PCT/US2015/051694	
(87) WO 2016/049165 2016.03.31	
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: КЭЙДЕНТ ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК. (US)	
(72) Изобретатель: Андерсон Дэвид Р., Фолькманн Роберт А., Меннити Франк С. (US)	
(74) Представитель: Медведев В.Н. (RU)	

(57) Изобретение относится к соединениям формулы I



(I)

или их фармацевтически приемлемым солям, в которых R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, L<sub>1</sub>, L<sub>2</sub>, X, Y и Y' описаны в настоящем изобретении. Предложенные соединения являются N-алкиларил-5-оксиарилотктагидроциклопент[с]пиррольными негативными аллостерическими модуляторами рецепторов NR2В и могут быть полезны для лечения неврологического заболевания, аномальной функции головного мозга и/или эмоционального нарушения. Изобретение также относится к фармацевтической композиции для модуляции рецепторов NR2В, к способу модуляции рецепторов NR2В у субъекта и к способу лечения указанных заболеваний.

B1

034937

034937

B1

### Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые селективно модулируют активность рецепторов NR1/NR2B.

### Уровень техники

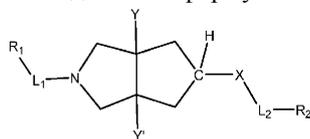
Рецептор NMDA, вероятно, участвует в важном механизме передачи сигналов в головном мозге человека. Головной мозг обрабатывает сложный массив информации, позволяющий людям функционировать, хранит информацию для последующего использования и анализирует эту информацию в контексте настоящего для реагирования и планирования будущего. Эти неимоверно сложные расчеты на молекулярном уровне опосредуются путем постоянной регуляции силы синапсов, узлов коммуникации между нервными клетками (по оценкам в головном мозге человека их примерно 60 триллионов).

Глутамат является главным возбуждающим медиатором в головном мозге, он используется в 80% этих синапсов. Рецепторы NMDA относятся к одному из трех классов, которые опосредуют синаптическую трансмиссию с использованием глутамата. Рецепторы NMDA играют критически важную роль в регулировании силы синапсов, т.е. синаптической пластичности. Таким образом, рецептор NMDA находится на молекулярном ядре функции головного мозга и, в частности, когнитивной функции обучения и памяти. Эти факты лежат в основе эффективного терапевтического применения модулирования функции рецептора NMDA с помощью новых лекарственных средств для лечения широкого диапазона невропсихиатрических заболеваний и когнитивной дисфункции.

Молекулярная основа функции рецептора NMDA исследуется все лучше. Рецептор NMDA состоит из четырех белковых субъединиц, двух субъединиц NR1 и двух субъединиц NR2. Субъединица NR1, образованная из одного гена, экспрессируется по всему головному мозгу и является общей для всех рецепторов NMDA. Однако четыре других субъединицы NR2, NR2A-D, образованы из отдельных генов, которые по-разному экспрессируются в разных отделах головного мозга и обладают разными количествами нейронов в каждом отделе. Кроме того, отдельные нейроны могут экспрессировать более одной субъединицы NR2 и отдельные рецепторы NMDA, экспрессирующиеся такими нейронами, могут содержать две одинаковые субъединицы NR2 (например, 2 субъединицы NR2B) или две разные субъединицы (одну субъединицу NR2A и одну субъединицу NR2B). Поэтому лекарственное средство, которое селективно модулирует активность одной субъединицы NR2, могут это делать на рецепторах, которые экспрессируют две из целевых субъединиц или только одну из целевых субъединиц. Таким образом, необходимы новые средства лечения заболеваний, связанных с рецептором NR1/NR2B.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, в котором

$L_1$  означает линейный или разветвленный  $C_1$ - $C_5$ -алкил, замещенный OH;

каждый  $R_{10}$  и  $R_{10}'$  независимо выбран из группы, включающей H;  $C_1$ - $C_6$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH, O-,  $C_1$ - $C_5$ -алкил,  $OP(O)_3^{-2}M_2$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $OC(O)C_1$ - $C_6$ -алкил и  $OC(O)O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил, где M означает катион одновалентного металла; и  $C_3$ - $C_{18}$ -циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH и O-,  $C_1$ - $C_5$ -алкил, при условии, что любому атому углерода присоединен не более чем один атом кислорода; или  $R_{10}$  и  $R_{10}'$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовать гетероцикл;

$R_1$  означает  $C_3$ - $C_{18}$ циклоалкил, арил или гетероарил, любой из которых незамещен или замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH, CN, галоген,  $-C_1$ - $C_6$ -алкиларил,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкиларил, O-,  $R_{10}$ ,  $OP(O)_3^{-2}M_2$ ,  $OP(O)(OH)_2$ , SH, S-,  $R_{10}$ ,  $C_1$ - $C_5$ -алкил, разветвленный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $NH_2$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NHS(O)_2R_{10}$ ,  $N(R_{10})(NR_{10}')$  и  $NHCOR_{10}$ , где M означает катион одновалентного металла;

X выбран из группы, включающей O, S,  $-S(O)-$  и  $-S(O)_2-$ ;

Y и Y' независимо означают H, галоген или  $C_1$ - $C_5$ -алкил;

$L_2$  означает связь,

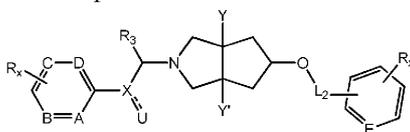
$R_2$  означает фенил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, OH,  $OR_{10}$ , CN,  $NH_2$ ,  $NHR_{10}$ ,  $N(R_{10})(R_{10}')$ , SH,  $SR_{10}$ ,  $SOR_{10}$ ,  $SO_2R_{10}$ ,  $SO_2NHR_{10}$ ,  $SO_2N(R_{10})(R_{10}')$ ,  $CONH_2$ ,  $CONR_{10}$  и  $CON(R_{10})(R_{10}')$ ; и

где термин "арил" означает циклические, ароматические углеводородные группы, которые содержат от 1 до 2 ароматических кольца;

термин "гетероарил" означает моноциклический, бициклический или полициклический ароматический радикал, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов и содержащий один или большее количество

кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, включающей N, O или S, оставшимися кольцевыми атомами являются С.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы Ia



(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

A, B, C, D и E независимо означают N или CR<sub>x</sub>;

----- означает необязательную двойную связь;

X означает CH или C;

U означает OH или O;

Y и Y' независимо означают H, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

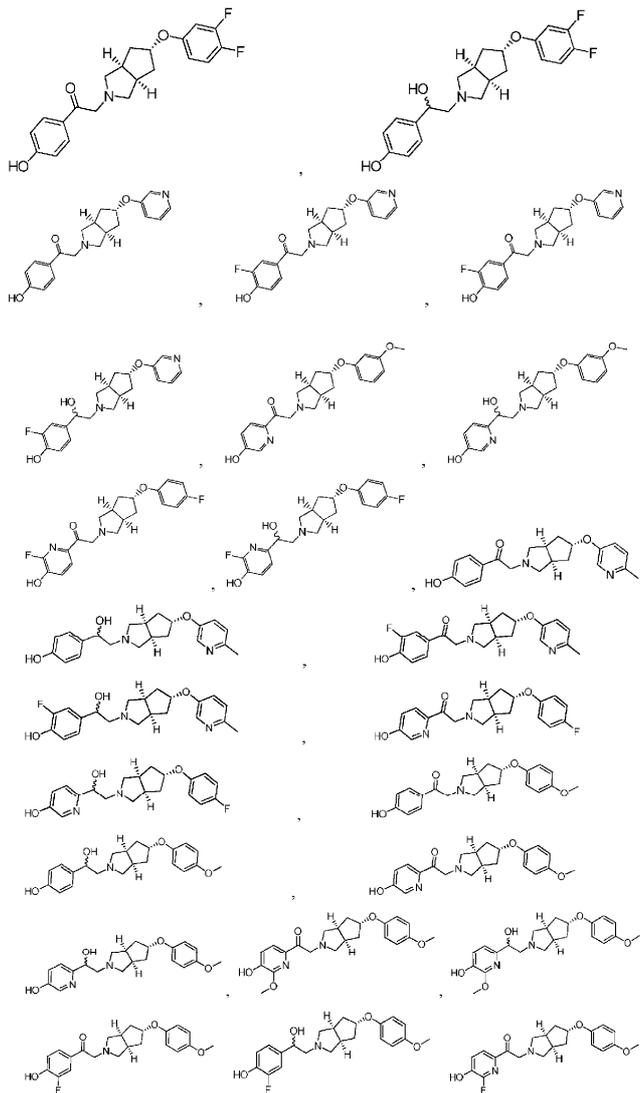
R<sub>3</sub> означает H;

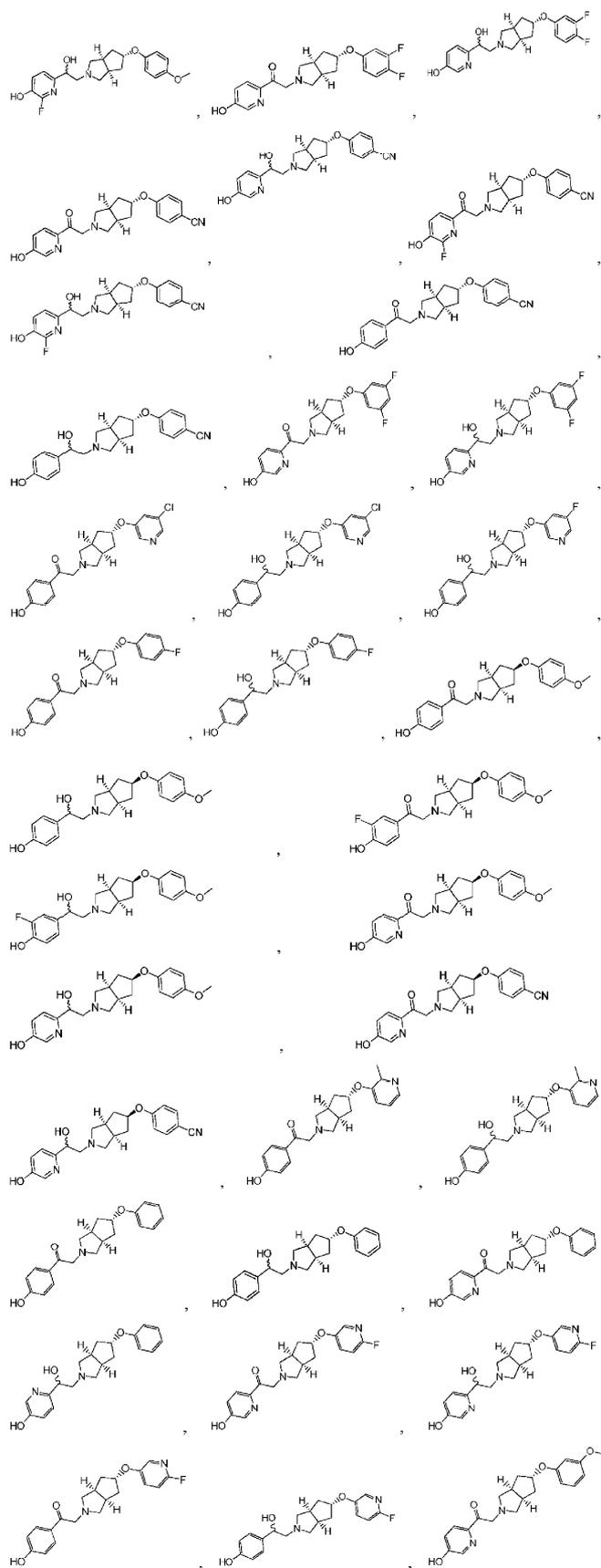
каждый R<sub>x</sub> независимо означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, -OH, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub> или -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

R<sub>10</sub> независимо выбран из группы, состоящей из H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкила, OPO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OS(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и OS(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, где M означает одновалентный катион металла; и C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>-циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH и O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкила, при условии, что к любому атому углерода присоединен не более чем один атом кислорода; и

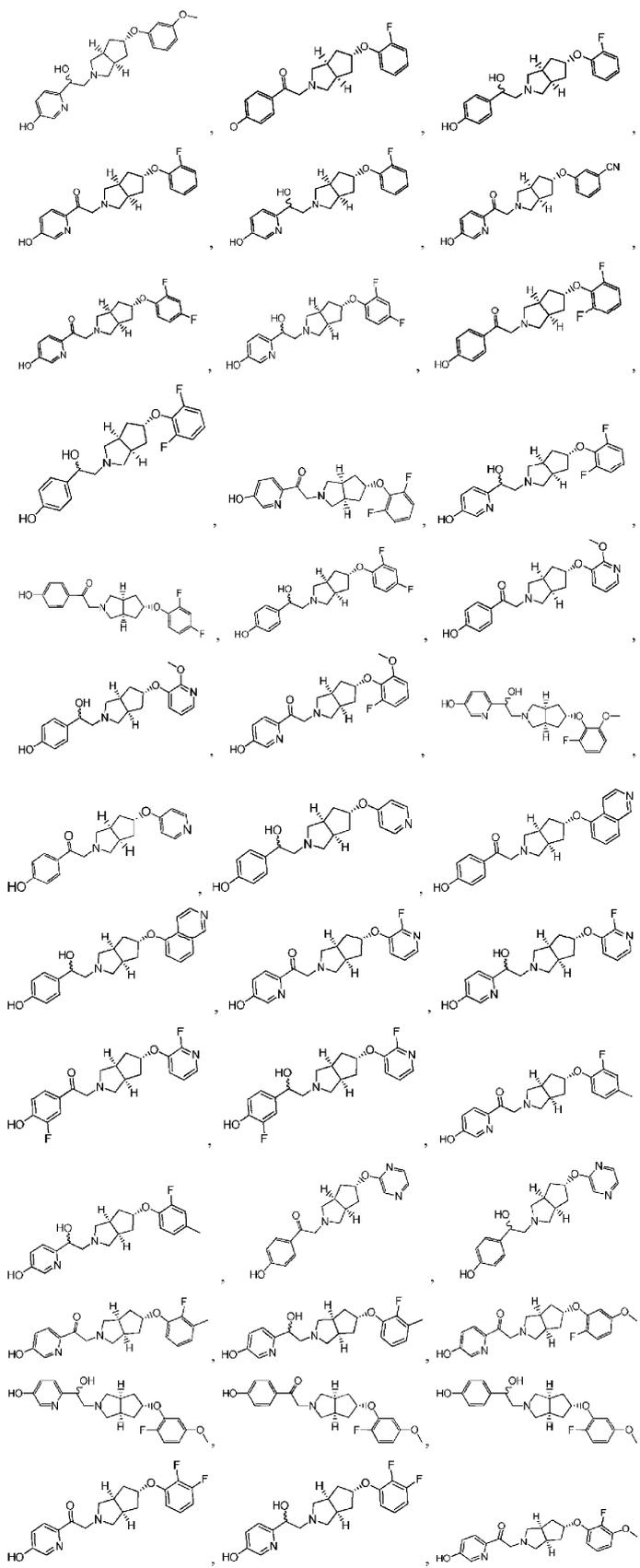
L<sub>2</sub> означает связь или (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, где n равно 1 или 2.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, включающей

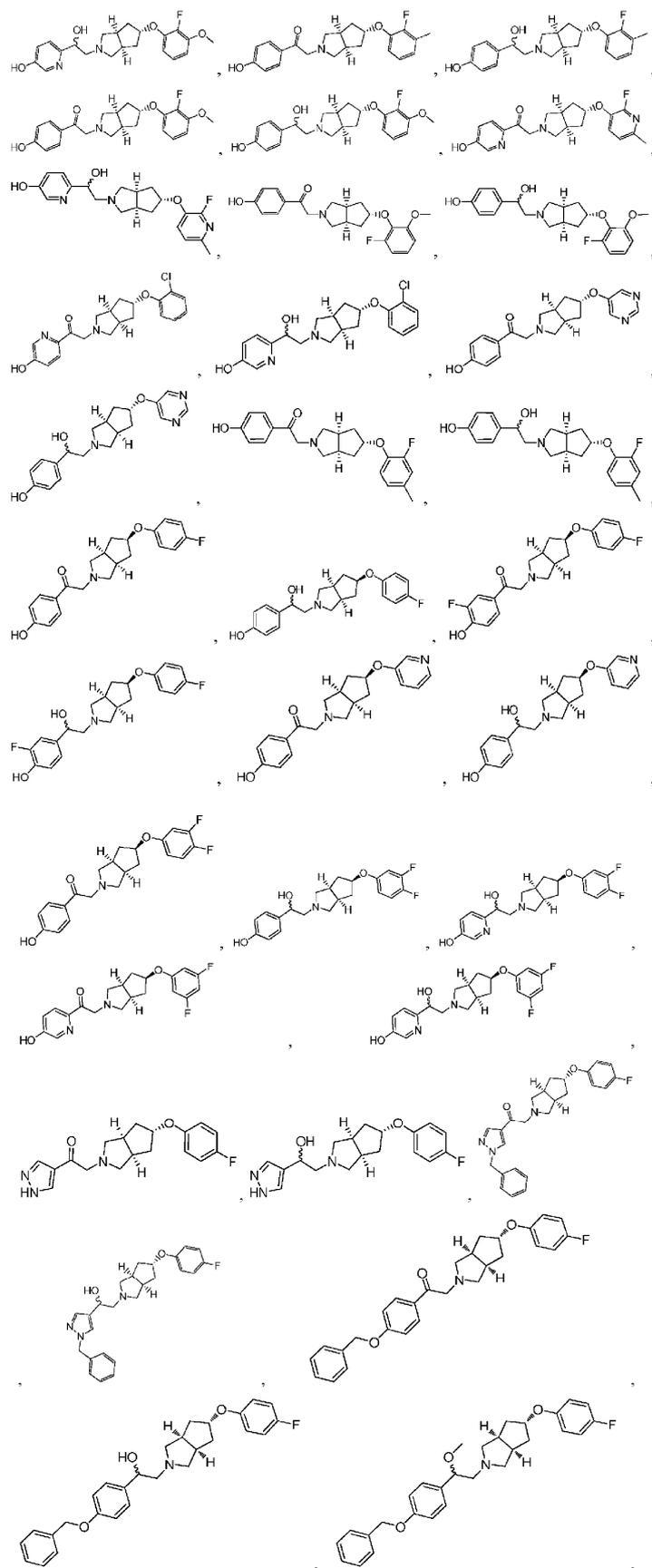


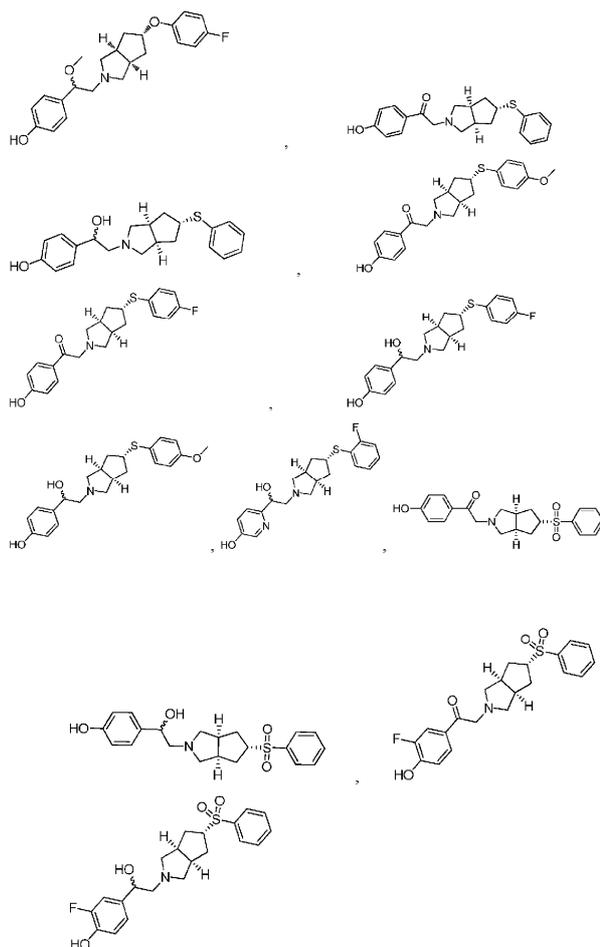


034937

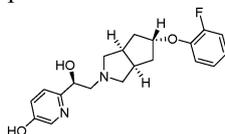


034937



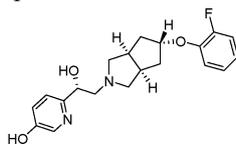


Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение следующей структуры:



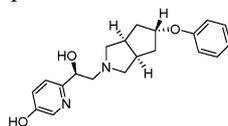
или его фармацевтически приемлемая соль.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение следующей структуры:



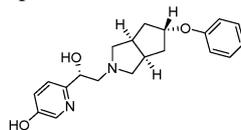
или его фармацевтически приемлемая соль.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Еще одним другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция для модуляции рецепторов NR2B, содержащая эффективное количество предложенного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Еще одним другим объектом настоящего изобретения является способ лечения неврологического заболевания, аномальной функции головного мозга и/или эмоционального нарушения, включающий вве-

дение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества, предложенного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Еще одним другим объектом настоящего изобретения является способ модуляции рецепторов NR2B у субъекта, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества предложенного в настоящем изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

#### Подробное описание изобретения

Подробное описание настоящего изобретения приведено ниже. Хотя способы и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем изобретении можно использовать при практическом осуществлении или тестировании настоящего изобретения, ниже описаны иллюстративные способы и материалы. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения очевидны из описания и из формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа также включают формы множественного числа, если из контекста явно не следует иное. Если не приведены другие определения, то все технические и научные термины, использующиеся в настоящем изобретении, обладают такими же значениями, которые обычно известны специалисту с общей подготовкой в области техники, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, цитированные в настоящем описании, во всей своей полноте включены в настоящее изобретение в качестве ссылки.

#### Определения

Использование в настоящем изобретении объекта в единственном числе означает один или большее количество (по меньшей мере один) объектов. Например, "элемент" означает один элемент или более чем один элемент.

Термин "и/или" при использовании в настоящем изобретении означает "и" или "или", если не указано иное.

Если специально не приведено другое определение, термин "арил" означает циклические, ароматические углеводородные группы, которые содержат от 1 до 2 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если содержатся два ароматических кольца (бициклических и т.п.), то ароматические кольца арильной группы могут быть соединены в одном положении (например, бифенил) или быть конденсированными (например, нафтил). Арильная группа необязательно может быть замещена одним или большим количеством заместителей, например содержать от 1 до 5 заместителей в любом положении присоединения. Типичные заместители включают, но не ограничиваются только ими, -H, -галоген, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкинил, -OH, -OP(O)(OH)<sub>2</sub>, -OC(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, -C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, -OC(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, -S(O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил и S(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил)<sub>2</sub>. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Кроме того, если содержатся два конденсированных кольца, арильные группы, определенные в настоящем изобретении, могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, сконденсированное с полностью насыщенным кольцом. Типичные кольцевые системы этих арильных групп включают инданил, инденил, тетрагидронафталинил и тетрагидробензоаннулил.

Если специально не приведено другое определение, "гетероарил" означает одновалентный моноциклический ароматический радикал, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов, или полициклический ароматический радикал, содержащий один или большее количество кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, включающей N, O или S, оставшимися кольцевыми атомами являются C. Гетероарил, как определено в настоящем изобретении, также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из группы, включающей N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или большим количеством заместителей, описанных в настоящем изобретении. Примеры включают, но не ограничиваются только ими, фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиазоллил, пиримидинил, имидазолил, пиазинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, тиазолил и их производные. Кроме того, если содержатся два конденсированных кольца, то арильные группы, определенные в настоящем изобретении, могут содержать ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, сконденсированное с полностью насыщенным кольцом. Типичные кольцевые системы этих гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин и дигидробензоксанил.

"C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил" означает обладающий линейной или разветвленной цепью насыщенный углеводород, содержащий 1-3 атома углерода. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкильной группы включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, пропил и изопропил.

"C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкил" означает обладающий линейной или разветвленной цепью насыщенный углеводород, содержащий 1-5 атомов углерода. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкильной группы включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, изопропил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил, изопентил и неопентил.

Алкил обычно представляет собой низший алкил или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил. Примеры C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильной группы включают, но не ограничиваются только ими, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром и йод.

"Алкиленил", как определено в настоящем изобретении, означает группы общей формулы  $-(\text{CH}_2)_n-$ , в которой  $n$  является целым числом, равным от 1 до 6. Подходящие примеры алкиленильных групп включают метиленил, этиленил и пропиленил.

"Алкенил" означает обладающий линейной или разветвленной цепью ненасыщенный углеводород, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит в цепи по меньшей мере одну двойную связь. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, *n*-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил.

"Алкинил" означает обладающий линейной или разветвленной цепью ненасыщенный углеводород, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит в цепи по меньшей мере одну тройную связь. Примеры алкинильных групп включают этинил, пропаргил, *n*-бутинил, изобутинил пентинил или гексинил.

Термин "галогеналкил" означает обладающие линейной или разветвленной цепью насыщенные углеводородные цепи, содержащие 1-5 атомов углерода, которые замещены по меньшей мере по одному атому углерода галогенидными группами, такими как фтор, хлор, бром, йодид. Примеры галогеналкильных групп, как определено в настоящем изобретении, включают без наложения ограничений трифторметил, трибромметил и 1,1,1-трифторэтил.

Термин "гидроксиалкил" означает обладающие линейной или разветвленной цепью насыщенные углеводородные цепи, содержащие 1-5 атомов углерода, которые замещены по меньшей мере по одному атому углерода гидроксигруппой.

Термин "алкиларил" означает арильные группы, связанные с соседним  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -алкилом, где связь находится на алкильном конце. Соответственно группы, такие как бензил, фенилэтил или мезитиленил, являются типичными представителями алкиларила в настоящем изобретении.

"Циклоалкил" означает моноциклические насыщенные углеродные кольца, содержащие 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, без наложения ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил.

"Гетероцикл", или "гетероциклоалкил", или "гетероцикл" означает моноциклические кольца, содержащие атомы углерода и гетероатомы, выбранные из группы, включающей кислород, азот или серу, и в которых нет делокализованных  $\pi$ -электронов (ароматичность) между кольцевыми атомами углерода или гетероатомами; гетероциклильные кольца включают, но не ограничиваются только ими, оксетанил, азетанил, тетрагидрофуранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил и гомотропанил.

"Спироцикл" означает бициклические кольцевые системы, в которых оба кольца соединены с помощью одного атома. Кольца могут обладать разными размерами и природой или одинаковыми размерами и природой. Примеры включают спиропентан, спирогексан, спирогептан, спирооктан, спирононан или спиродекан.

В объем настоящего изобретения также входят фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель. Типичные "фармацевтически приемлемые соли" включают, например, растворимые в воде и нерастворимые в воде соли, такие как ацетат, амзонат(4,4-диаминостилбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират кальция, этилендиаминтетраацетат кальция, камзилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавиариат, дигидрохлорид, этилендиаминтетраацетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат магния, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напзилат, нитрат, аммониевая соль N-метилглюкамина, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, *p*-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтилоид и валерат.

Термин "катион одновалентного металла" означает атомы элементов, которые положительно заряжены (атомы, которые содержат больше протонов, чем электронов, поскольку они потеряли электроны). Примеры катионов металлов включают, без наложения ограничений, катионы одновалентных металлов и металлоидов Периодической системы элементов. Эти катионы металлов включают катионы одновалентных металлов, таких как Li, K, Na, Rb или Cs, катионы одновалентных переходных металлов, таких как Cu, Au или Ag. "Субъектом" является млекопитающее, например человек, мышь, крыса, морская свинка, собака, кошка, лошадь, крупный рогатый скот, свинья или примат, не являющийся человеком, такой как обезьяна, шимпанзе, бабуин или макак-резус.

"Эффективное количество" при использовании в связи с соединением означает количество, эффективное для лечения или предупреждения заболевания у субъекта, описанного в настоящем изобретении.

Термин "носитель" при использовании в настоящем изобретении включает носители, инертные на-

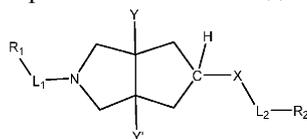
полнители и разбавители и означает материал, композицию или разжижитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, инертный наполнитель, растворитель или капсулирующий материал, участвующий в переносе фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

Термин "лечение" применительно к субъекту означает улучшение по меньшей мере одного симптома нарушения у субъекта. Лечение включает излечение, улучшение или, по меньшей мере, частичное ослабление нарушения.

Термин "нарушение" при использовании в настоящем изобретении означает и используется взаимозаменяемым образом с терминами "заболевание", "патологическое состояние" или "болезнь", если не указано иное.

Термин "вводить", "введение" при использовании в настоящем изобретении означает непосредственное введение субъекту раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции или введение субъекту пролекарственного производного или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

Одним из объектов настоящего изобретения является соединение формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

$L_1$  означает линейный или разветвленный  $C_1$ - $C_5$ -алкил, замещенный OH;

каждый  $R_{10}$  и  $R_{10}'$  независимо выбран из группы, включающей H;  $C_1$ - $C_6$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH, O- $C_1$ - $C_5$ -алкил,  $OP(O)_3$ - $M_2$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $OC(O)C_1$ - $C_6$ -алкил и  $OC(O)O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил, где M означает катион одновалентного металла; и  $C_3$ - $C_{18}$ -циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH и O- $C_1$ - $C_5$ -алкил, при условии, что к любому атому углерода присоединен не более чем один атом кислорода; или  $R_{10}$  и  $R_{10}'$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать гетероцикл;

$R_1$  означает  $C_3$ - $C_{18}$ -циклоалкил, арил или гетероарил, любой из которых незамещен или замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH, CN, галоген,  $-C_1$ - $C_6$ -алкиларил,  $-O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкиларил, O- $R_{10}$ ,  $OP(O)_3$ - $M_2$ ,  $OP(O)(OH)_2$ , SH, S- $R_{10}$ ,  $C_1$ - $C_5$ -алкил, разветвленный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $NH_2$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NHS(O)_2R_{10}$ ,  $N(R_{10})(NR_{10}')$  и  $NHCOR_{10}$ , где M означает катион одновалентного металла;

X выбран из группы, включающей O, S,  $-S(O)-$  и  $-S(O)_2-$ ;

Y и Y' независимо означают H, галоген или  $C_1$ - $C_5$ -алкил;

$L_2$  означает связь,

$R_2$  означает фенил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, OH,  $OR_{10}$ , CN,  $NH_2$ ,  $NHR_{10}$ ,  $N(R_{10})(R_{10}')$ , SH,  $SR_{10}$ ,  $SOR_{10}$ ,  $SO_2R_{10}$ ,  $SO_2NHR_{10}$ ,  $SO_2N(R_{10})(R_{10}')$ ,  $CONH_2$ ,  $CONR_{10}$  и  $CON(R_{10})(R_{10}')$ ; и

где термин "арил" означает циклические, ароматические углеводородные группы, которые содержат от 1 до 2 ароматических кольца;

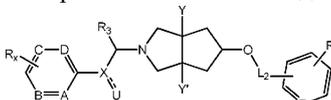
термин "гетероарил" означает моноциклический, бициклический или полициклический ароматический радикал, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов и содержащий один или большее количество кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, включающей N, O или S, оставшимися кольцевыми атомами являются C.

В предпочтительном варианте предложено указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль, в котором X означает O.

В другом предпочтительном варианте предложено указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R_1$  означает арил или гетероарил, каждый из которых замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH, галоген,  $OR_{10}$ , SH,  $SR_{10}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR_{10}$  и  $NHCOR_{10}$ .

В другом предпочтительном варианте предложено указанное выше соединение или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Y и Y' означают водород.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение формулы Ia



(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

A, B, C, D и E независимо означают N или CR<sub>x</sub>;

----- означает необязательную двойную связь;

X означает CH или C;

U означает OH или O;

Y и Y' независимо означают H, галоген или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

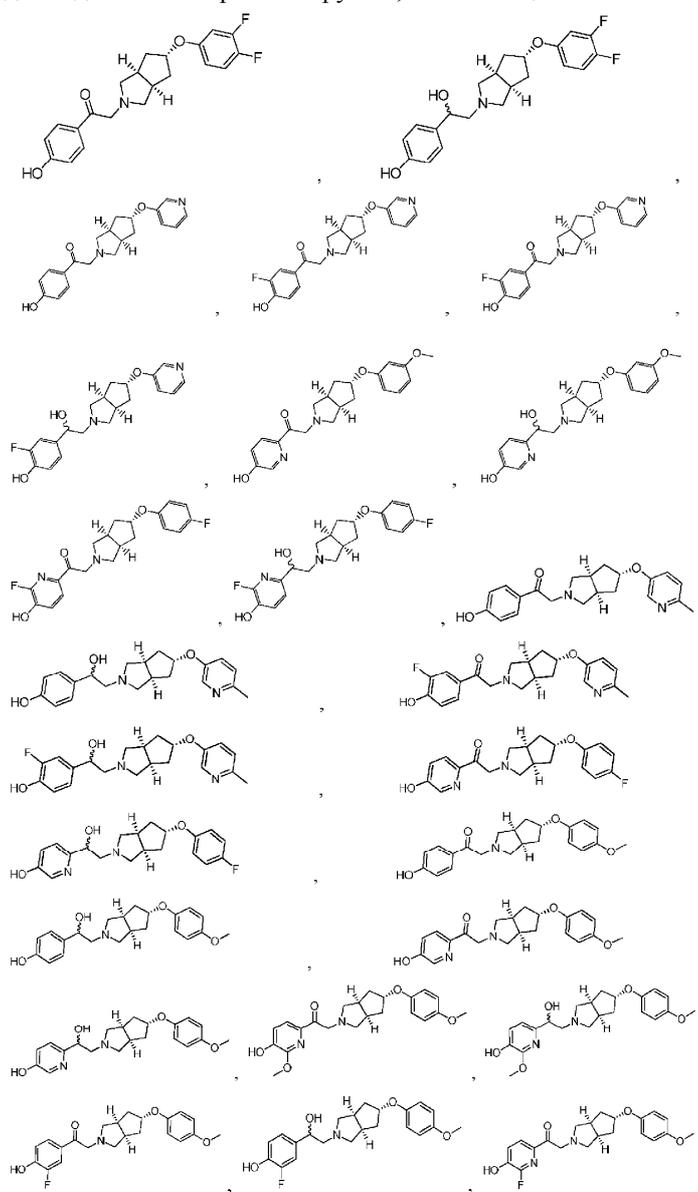
R<sub>3</sub> означает H;

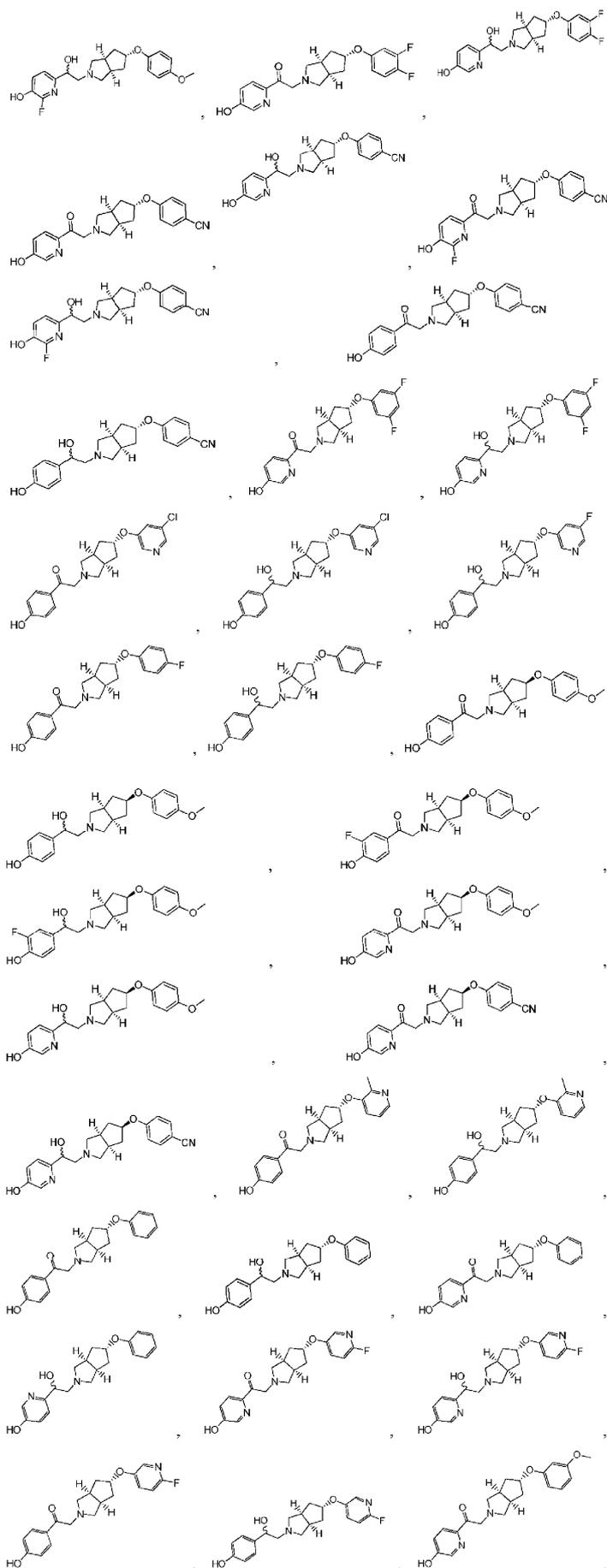
каждый R<sub>x</sub> независимо означает H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил, галоген, -OH, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>10</sub> или -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

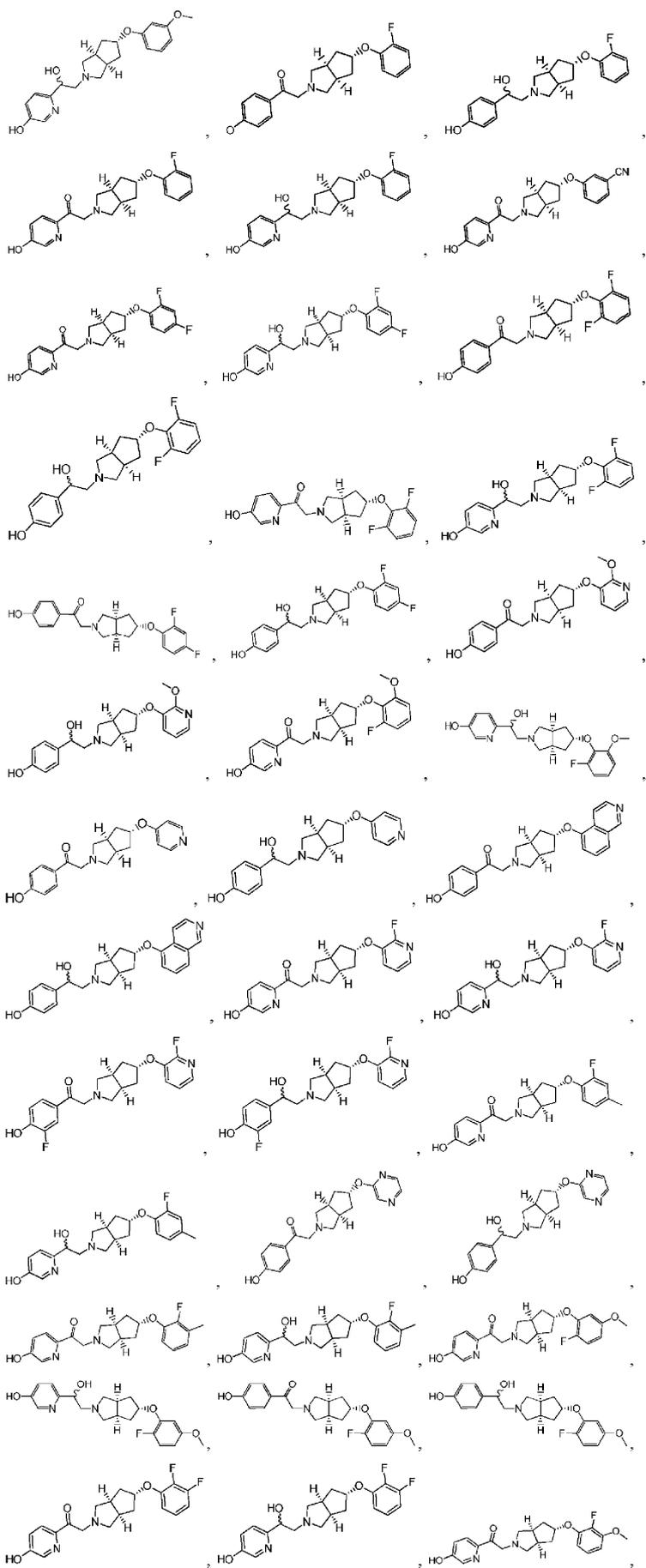
R<sub>10</sub> независимо выбран из группы, состоящей из H; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкила, OPO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OS(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и OS(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, где M означает одновалентный катион металла; и C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH и O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкила, при условии, что к любому атому углерода присоединен не более чем один атом кислорода; и

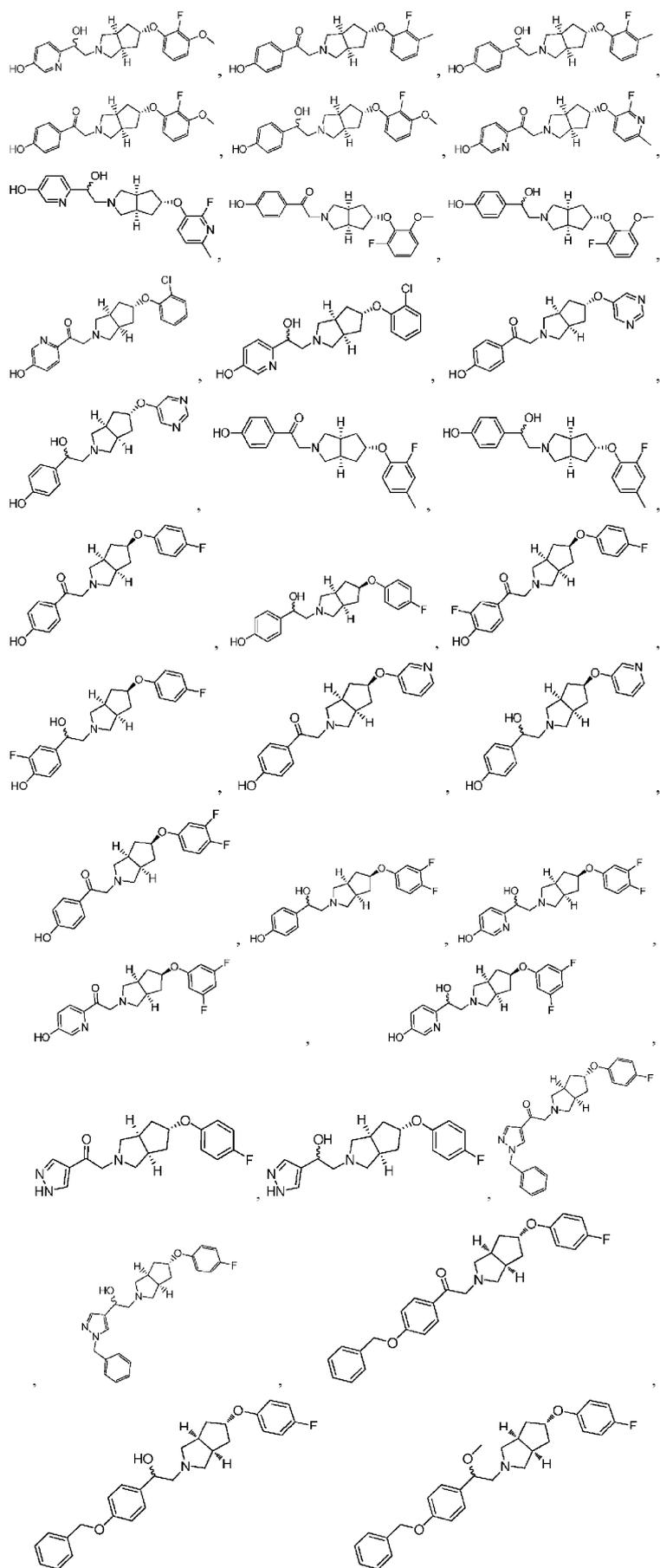
L<sub>2</sub> означает связь или (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, где n равно 1 или 2.

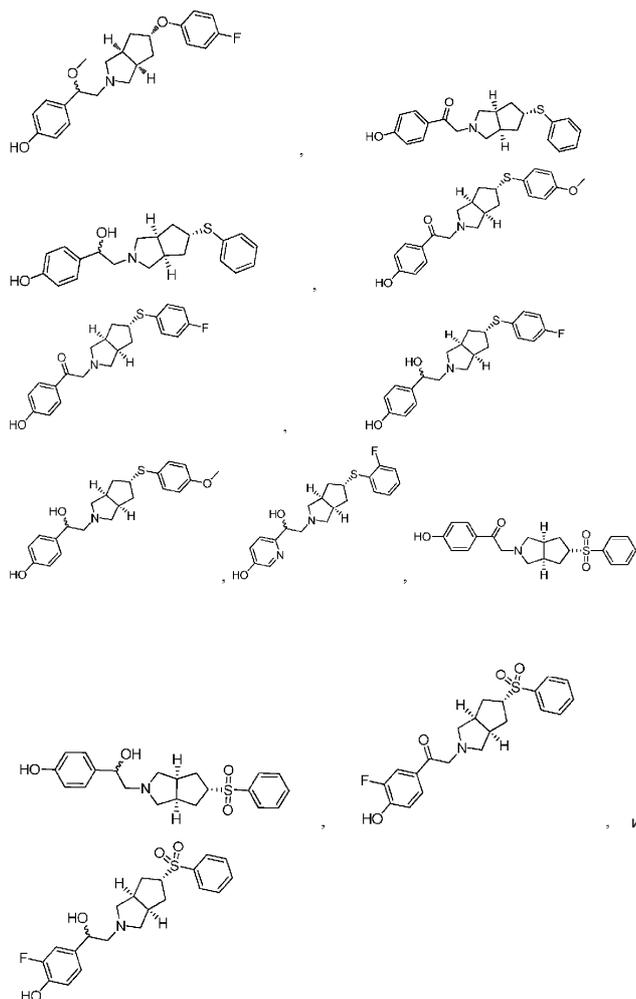
Еще одним другим объектом настоящего изобретения является соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, включающей



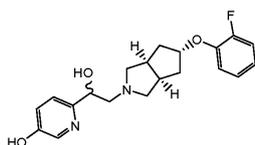




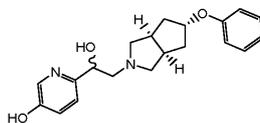




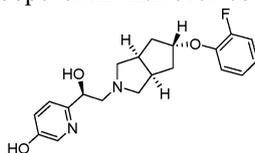
В предпочтительном варианте настоящего изобретения предложено соединение, которое представляет собой следующее:



В предпочтительном варианте настоящего изобретения предложено соединение, которое представляет собой следующее:

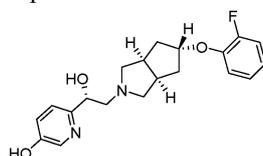


Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение следующей структуры:



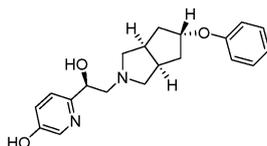
или его фармацевтически приемлемая соль.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение следующей структуры:



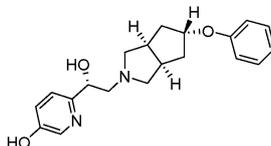
или его фармацевтически приемлемая соль.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Еще одним объектом настоящего изобретения является соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль.

Способы применения раскрытых соединений.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения неврологического заболевания и аномальной функции головного мозга и/или эмоционального нарушения у субъекта. В некоторых вариантах осуществления способ включает введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения формулы I, включая любые из вариантов осуществления формулы I, описанных в настоящем изобретении. Способ также может включать введение нуждающемуся в нем субъекту фармацевтической композиции соединения формулы I, описанной в настоящем изобретении. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение представляет собой способ модуляции рецепторов NR2B у субъекта, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения формулы I, включая любые из вариантов осуществления формулы I, описанных в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления неврологическое заболевание выбрано из группы, включающей болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, рассеянный склероз или эпилепсию.

Эмоциональное нарушение можно выбрать из группы, включающей биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное нарушение или другие тревожные нарушения. Другие тревожные нарушения включают генерализованное тревожное нарушение, состояние социальной тревоги, фобии и паническое расстройство.

Раскрытые соединения можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

Введение раскрытых соединений можно провести любым путем введения лекарственных средств. Эти режимы включают системное или местное введение, такое как пероральный, назальный, парентеральный, чрескожный, подкожный, вагинальный, трансбуккальный, ректальный или местный путь введения. Дополнительные пути введения включают сублингвальный, ингаляционный и внутримышечный.

В зависимости от предполагаемого пути введения раскрытые композиции могут находиться в виде твердой, полужидкой или жидкой дозированной формы, такой как, например, препараты для инъекции, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы пролонгированного действия, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии, аэрозоль, пероральные диспергирующиеся пленки и т.п., иногда в виде разовых дозированных форм и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их также можно вводить во внутривенной (и болюсной и путем вливания), внутривентриальной, подкожной или внутримышечной форме, и все используемые формы хорошо известны специалистам в области фармацевтики.

Иллюстративные фармацевтические композиции представляют собой таблетки и желатиновые и/или изготовленные из НРМС (гидроксипропилметилцеллюлоза) капсулы, содержащие соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например очищенная вода, триглицеридные масла, такие как гидрированное или частично гидрированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбы жиры, такие как ЕРА или ДНА, или их сложные эфиры или триглицериды, или их смеси, омега-3-жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, натриевая соль целлюлозы, сахарин, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее вещество, например диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также; в) при желании связующее, например алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы, карбонат магния, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как камедь акации, трагакантовая камедь или альгинат натрия, воска и/или поливинилпирролидон; д) разрыхлитель, например крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль, или шипучие смеси; е) абсорбент, краситель, вкусовая добавка и подсластитель; ф) эмульгатор или диспергирующий агент, такой как Tween 80, лабразол, НРМС,

DOSS, капроил 909, лабрафак, лабрафил, пецеол, транскутол, капмул МСМ, капмул РG-12, каптекс 355, гелюцир, витамин Е TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или g) агент, который усиливает высвобождение соединения, такой как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400, PEG200.

Жидкие в особенности предназначенные для инъекции композиции, например, можно получить путем растворения, диспергирования и т.п. Например, раскрытое соединение растворяют в фармацевтически приемлемом растворителе или смешивают с ним, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т.п., с получением изотонического раствора или суспензии для инъекции. Белки, такие как альбумин, хиломикронные частицы или белки сыворотки, можно использовать для солюбилизации раскрытых соединений.

Раскрытые соединения также можно приготовить в виде суппозитория, который можно получить из жирной эмульсии или суспензии; с использованием полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Раскрытые соединения также можно вводить в виде липосомных систем доставки, таких как небольшие однослойные пузырьки, большие однослойные пузырьки и многослойные пузырьки.

Липосомы могут быть образованы из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеарилламин, или фосфатидилхолинов. В некоторых вариантах осуществления пленка липидных компонентов гидратирована водным раствором лекарственного средства с образованием липидного слоя, капсулирующего лекарственное средство, как это описано в патенте U.S. № 5262564.

Раскрытые соединения также можно доставлять с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми связаны раскрытые соединения. Раскрытые соединения также можно связать с растворимыми полимерами в качестве направленных носителей лекарственного средства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксизтиласпанамидафенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, раскрытые соединения можно связать с классом биологически разрушающихся полимеров, применимых для обеспечения регулируемого высвобождения лекарственного средства, например полимолочной кислотой, поли-эпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, сложными полиортоэфирами, полиацеталами, полидигидропиранами, полицианакрилатами и шитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления раскрытые соединения ковалентно не связаны с полимером, например с поликарбоновой кислотой или полиакрилатом.

Парентеральное введение путем инъекции обычно используют для подкожной, внутримышечной или внутривенной инъекции или вливания. Препараты для инъекции можно приготовить в виде обычных форм в виде жидких растворов или суспензий или твердых форм, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Композиции можно получить по обычным методикам смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно и фармацевтические композиции, предлагаемые в настоящем изобретении, могут содержать от примерно 0,1 до примерно 99%, от примерно 5 до примерно 90% или от примерно 1 до примерно 20 мас.% или об.% раскрытого соединения.

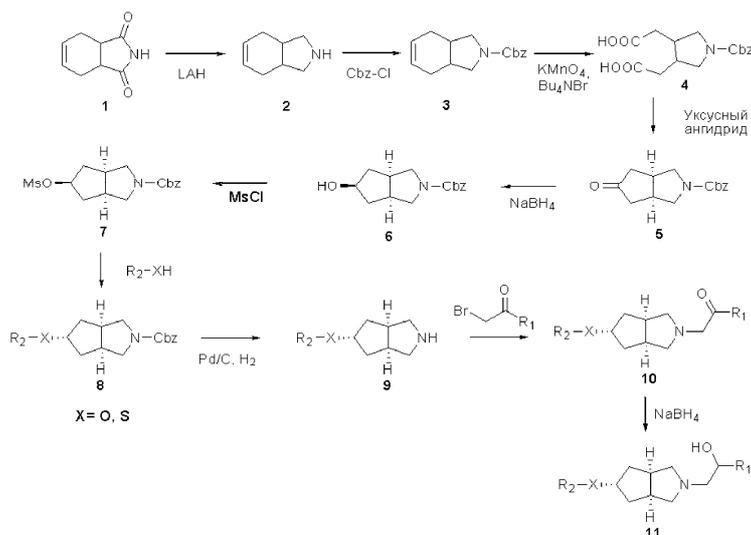
Режим дозирования используемого раскрытого соединения выбирают в соответствии со множеством факторов, включая тип, вид, возраст, массу тела, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть подвергающегося лечению патологического состояния; путь введения; состояния почечной или печеночной функции пациента; и конкретных используемых раскрытых соединений. Врач или ветеринар с общей подготовкой в данной области техники может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, противодействия или остановки прогрессирования патологического состояния.

Эффективные дозы раскрытых соединений при использовании для обеспечения указанных эффектов находятся в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 5000 мг раскрытого соединения, необходимого для лечения патологического состояния. Композиции для использования *in vivo* или *in vitro* могут содержать примерно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или содержания могут находиться в диапазоне от одного количества до другого количества, находящихся в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки, на которой могут быть насечки.

Способы получения N-алкиларил-5-оксиарилоктагидроциклопента[с]пиррола.

Примеры путей синтеза, применимых для получения производных N-алкиларил-5-оксиарилоктагидроциклопента[с]пиррола формул I, Ia, Ib, Ic и Id, приведены в представленных ниже примерах и обобщены на представленных ниже схемах.

Схема 1



### Примеры

Настоящее изобретение дополнительно иллюстрируется с помощью приведенных ниже примеров и схем синтеза, которые не следует рассматривать в качестве ограничивающих объем или сущность настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в настоящем изобретении. Следует понимать, что примеры приведены для иллюстрации некоторых вариантов осуществления и они не налагают ограничения на объем настоящего изобретения. Также следует понимать, что могли использоваться различные другие варианты осуществления и их модификации и эквиваленты, которые могли быть предложены специалистами в данной области техники без отклонения от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Во многих соединениях примеров и промежуточных продуктах в приведенных молекулах имеется плоскость симметрии, что дает ахиральное мезосоединение. Однако описаны относительные стереохимические конфигурации групп. Например, (2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон) обладает структурой ядра, которая описана с помощью обозначений абсолютной конфигурации. Эти обозначения используются для описания относительных конфигураций арилового простого эфира по отношению к мостиковым атомам водорода. В этом примере заместитель находится в экзоположении по отношению к более крупному пирролидиновому кольцу бициклической системы. Напротив, 1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон описывает противоположную конфигурацию, в которой кислородный заместитель находится в эндоположении по отношению к пирролидиновому кольцу и с противоположной стороны от мостиковых атомов водорода. Следует понимать, что когда может существовать несколько стереоизомеров, все они входят в объем настоящего изобретения.

В случаях, когда любой заместитель также содержит стереогенный центр, соединение становится хиральным и используется обозначение "рац" для указания на синтез рацемических смесей соединений этих примеров. Следует понимать, что отдельные энантиомеры можно выделить из этой смеси, и они входят в объем настоящего изобретения.

Аппаратура и методики LCMS (жидкостная хроматография - масс-спектрометрия).

Методика А.

Прибор: Agilent 1290 Infinity.

Колонка: Kinetex C18 (50×2,1 мм×1,7 мкм).

Подвижная фаза (А): 0,01% TFA (трифторуксусная кислота) в воде.

Подвижная фаза (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,3 мл/мин.

Методика В.

Прибор: Waters 2695.

Колонка: Eclipse XDB-C18 (150×4,6 мм×3,5 мкм).

Подвижная фаза (А): 0,01% NH<sub>4</sub>OH.

Подвижная фаза (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Методика С.

Прибор: Waters 2695.

Колонка: Zorbax XDB C18 (150×4,6 мм×3,5 мкм).

Подвижная фаза (А): 0,01% NH<sub>4</sub>OH.

Подвижная фаза (В): ацетонитрил.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Методика D.

Прибор: Waters 2695.

Колонка: Accentis Express (50×4,6 мм×2,7 мкм).

Подвижная фаза (A): 0,01% муравьиной кислоты в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Методика E.

Прибор: Agilent 1290 Infinity.

Колонка: Zorbax Eclipse Plus C18 RRHD (50×2,1 мм×1,8 мкм).

Подвижная фаза (A): 0,01% TFA в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,3 мл/мин.

Методика F.

Прибор: Waters 2695.

Колонка: Gemini (50×3 мм×3 мкм).

Подвижная фаза (A): 0,01% муравьиной кислоты в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Методика G.

Прибор: Waters 2695.

Колонка: Gemini C18 (50×3,0 мм×3 мкм).

Подвижная фаза (A): 0,01% TFA в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Методика H.

Прибор: Waters 2695.

Колонка: XTERRA C18 (250×4,6 мм×5 мкм).

Подвижная фаза (A): аммиак в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Методика I.

Прибор: Agilent 1290 Infinity.

Колонка: Kinetex C18 (50×2,1 мм×2,6 мкм.)

Подвижная фаза (A): 0,01% уксусной кислоты в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,3 мл/мин.

Методика J.

Прибор: Agilent 1290 Infinity.

Колонка: Kinetex C18 (100×4,6 мм×2,1 мкм).

Подвижная фаза (A): 0,01% TFA в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,7 мл/мин.

Методика K.

Прибор: Agilent 1290 Infinity.

Колонка: Kinetex C18 (100×4,6 мм×2,6 мкм).

Подвижная фаза (A): 0,01% TFA в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,7 мл/мин.

Методика L.

Прибор: Agilent 1290 Infinity.

Колонка: Denali C18 (50×2,1мм×5 мкм).

Подвижная фаза (A): 0,01% NH<sub>4</sub>OH.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,7 мл/мин.

Методика M.

Прибор: Agilent 1290 Infinity.

Колонка: Zorbax RRHD C18 (50×2,1 мм×1,8 мкм).

Подвижная фаза (A): 0,01% уксусной кислоты в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,3 мл/мин.

Методика N.

Прибор: Waters 2695.

Колонка: Xbridge C18 (250×4,6 мм×5 мкм).

Подвижная фаза (A): 0,01% TFA в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Методика O.

Прибор: Waters 2695.

Колонка: Ascentis Express C18 (50×2,1 мм×2,7 мкм).

Подвижная фаза (A): 0,01% муравьиной кислоты в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,5 мл/мин.

Методика P.

Прибор: Agilent 1290 Infinity.

Колонка: Kinetex C18 (50×2,1 мм×1,7 мкм).

Подвижная фаза (A): вода.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,3 мл/мин.

Методика Q.

Прибор: Agilent 1290 Infinity.

Колонка: Kinetex C18 (50×2,1 мм×1,7 мкм).

Подвижная фаза (A): 5 мМ ацетат аммония в воде.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил.

Скорость потока: 0,3 мл/мин.

Методика R.

Прибор: Waters Acquity SDS.

Продолжительность: 5,20 мин.

Колонка: ACQUITY UPLC BEH C18, 130Å, 1,7 мкм, 2,1×50 мм -50°C.

Подвижная фаза (A): вода+0,1% муравьиной кислоты.

Подвижная фаза (B): ацетонитрил+0,1% муравьиной кислоты.

Методика S.

Препаративная SFC.

Колонка: AD-H 250×21 мм.

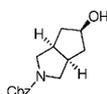
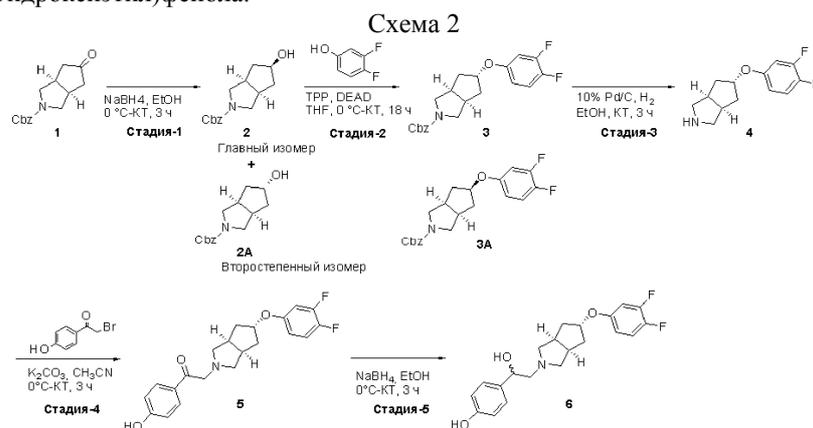
Скорость потока: 80 г/мин.

Соразтворитель: 35% EtOH 10 мМ NH<sub>4</sub>OH.

Детектирование: 207 нм.

AVPR 100.

Пример 1. Получение рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенола.



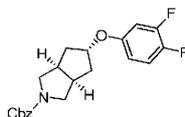
К раствору (3aR,6aS)-бензил-5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (9,5 г,

36,63 ммоль) в этаноле (300 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (11,8 г, 310,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре (КТ) в течение 3 ч и концентрировали. Остаток разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали дихлорметаном (500 мл×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью хиральной ВЭЖХ колоночной хроматографии (условия проведения анализа: колонка: CHIRALPAK IA (250×4,6 мм×5 мкм), подвижная фаза: н-гексан: 0,1% DEA в этаноле (50:50), скорость потока: 1,0 мл/мин) и получали искомое соединение (3aR,5r,6aS)-бензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (7,2 г, выход 75%, главный изомер 2) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 262,32; найдено М+Н: 262,1.

Во время очистки второстепенный изомер 2А (3aR,5s,6aS)-бензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (0,65 г, выход 6,8%) также выделяли в виде бесцветной жидкости.

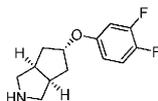
Для отделения главного изомера от второстепенного изомера использовали методику кристаллизации. Этилацетат (180 мл) порциями добавляли к смеси диастереоизомеров (42 г, 16,09 ммоль) в гексане (400 мл) при 75°C. Смесь нагревали при такой же температуре при перемешивании до растворения всех твердых веществ. Затем смесь концентрировали при 75°C до одной трети первоначального объема, вносили затравку аутентичного продукта и выдерживали для перекристаллизации при комнатной температуре в течение 15 ч. Закристаллизованный продукт отфильтровывали, промывали с помощью 20% этилацетата в гексане (200 мл) и сушили и получали искомое соединение 2 (36 г, хиральная чистота 98,5%) в виде белого твердого вещества. Это вещество повторно перекристаллизовывали из смеси этилацетат-гексан с использованием указанных выше условий и получали искомое соединение (3aR,5r,6aS)-бензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (34 г, хиральная чистота 99,5%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Получение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



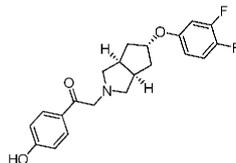
К раствору (3aR,5r,6aS)-бензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,6 г, 2,298 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C добавляли 3,4-дифторфенол (0,6 г, 4,59 ммоль), трифенилфосфин (0,66 г, 2,528 ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (0,54 мл, 3,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали. Затем неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 20-25% этилацетата в гексане и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (0,34 г, выход 39,67%) в виде бледно-желтой жидкости. Рассчитано М+Н: 374,39; найдено М+Н: 374,2.

Стадия 3. Получение (3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)октагидроциклопента[с]пиррола



К раствору (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,34 г, 0,911 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли 10% Pd/C (0,1 г, влажность 50%). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. Суспензию фильтровали через целит и слой промывали метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)октагидроциклопента[с]пиррол (0,2 г, неочищенное вещество) в виде бесцветной жидкости. Рассчитано М+Н: 240,26; найдено М+Н: 240,1.

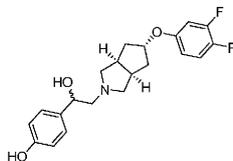
Стадия 4. Получение 2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанона



К раствору (3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)октагидроциклопента[с]пиррола (0,2 г, 0,878 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (0,36 г, 2,63 ммоль), затем 2-бром-1-(4-гидроксифенил)этанон (0,18 г, 0,878 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 3% метанола в дихлорметане и получали искомое соединение 2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидро-

циклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон (0,28 г, выход 85,36%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 374,39; найдено М+Н: 374,2.

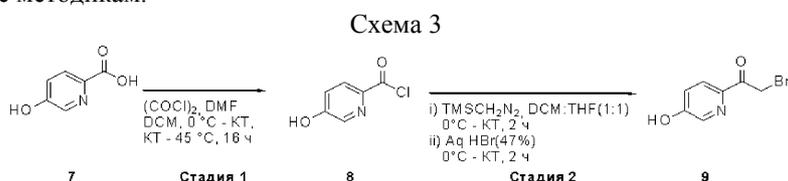
Стадия 5. Получение рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенола



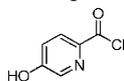
К раствору 2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанона (0,25 г, 0,672 ммоль) в этаноле (5 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (0,25 г, 6,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 4% метанола в дихлорметане и получали искомое соединение рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенол (0,12 г, выход 48,0%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 376,41; найдено М+Н: 376,2.

Пример 2. Получение 2-бром-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанона.

Альтернативно, α-галогенкетоны для использования на приведенной выше стадии 4 получали по приведенным ниже методикам.

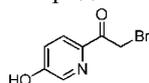


Стадия 1. Получение 5-гидроксипиколиноилхлорида



К суспензии 5-гидроксипиколиновой кислоты (1,0 г, 7,18 ммоль) в дихлорметане (70 мл) и каталитическому количеству N,N-диметилформамида (0,2 мл) при 0°C медленно добавляли оксалилхлорид (1,25 мл, 14,37 ммоль), полученной суспензии давали нагреваться до комнатной температуры и кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Смеси давали охладиться до комнатной температуры и концентрировали в вакууме и получали искомое соединение 5-гидроксипиколиноилхлорид (1,1 г, неочищенное вещество), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

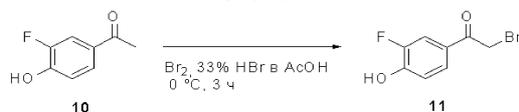
Стадия 2. Получение 2-бром-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанона



К суспензии 5-гидроксипиколиноилхлорида (1,1 г, 7,18 ммоль, неочищенное вещество) в смеси дихлорметан:тетрагидрофуран (1:1, 50 мл) при 0°C медленно добавляли триметилсилилдиазометан (9,5 мл, 19,04 ммоль, 2M в гексане) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли водный раствор бромистоводородной кислоты (47%, 3 мл, 19,04 ммоль). Реакционную смесь давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали дихлорметаном, диэтиловым эфиром и сушили и получали искомое соединение 2-бром-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон (0,6 г, неочищенное вещество) в виде бледно-коричневого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 215,96; найдено М+Н: 216,0.

Пример 3. Получение 2-бром-1-(3-фтор-4-гидроксифенил)этанона.

Схема 4

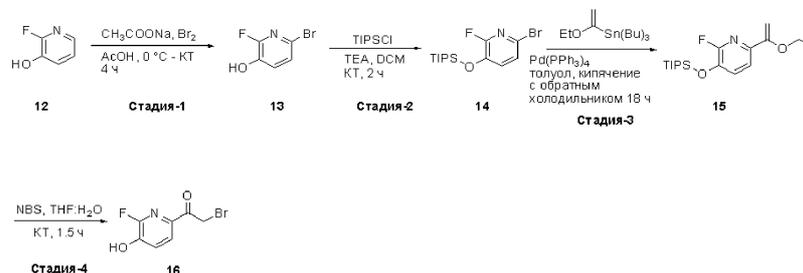


К суспензии 1-(3-фтор-4-гидроксифенил)этанона (2,0 г, 12,98 ммоль) в 33%-ном растворе бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте (200 мл) при 0°C добавляли раствор брома (0,53 мл, 10,389 ммоль) в 20 мл 33% раствора бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте и перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой со льдом (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом на-

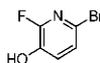
трия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 3% этилацетата в гексане и получали искомое соединение 2-бром-1-(3-фтор-4-гидроксифенил)этанон (1,5 г, выход 49,66%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 232,95; Найдено М+Н: 233,0.

Пример 4. Получение 2-бром-1-(6-фтор-5-гидроксипиридин-2-ил)этанона.

Схема 5

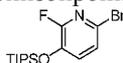


Стадия 1. Получение 6-бром-2-фторпиридин-3-ола



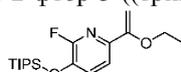
К раствору 2-фторпиридин-3-ола (1 г, 8,842 ммоль) и ацетата натрия (0,72 г, 8,842 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) при 0°C добавляли бром (0,23 мл, 8,842 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Раствор выливали на лед, pH устанавливали равным 6 с помощью 2 н. раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% этилацетат/гексан) и получали искомое соединение 6-бром-2-фторпиридин-3-ол (0,5 г, выход 30%) в виде бесцветной жидкости. Рассчитано (М+Н): 193; найдено (М+1): 193,9.

Стадия 2. Получение 6-бром-2-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)пиридина



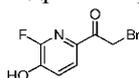
К раствору 6-бром-2-фторпиридин-3-ола (0,5 г, 2,604 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли триэтиламин (0,54 мл, 3,906 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли хлортриизопропилсилан (0,73 мл, 3,385 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (5% этилацетат/гексан) и получали искомое соединение 6-бром-2-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)пиридин (0,8 г, выход 87%) в виде бесцветной жидкости. Рассчитано (М+Н): 348,07; найдено (М+1): 348,1.

Стадия 3. Получение 6-(1-этоксивинил)-2-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)пиридина



Раствор 6-бром-2-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)пиридина (0,4 г, 1,148 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (0,43 мл, 1,263 ммоль) в толуоле продували аргоном в течение 10 мин. Добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Раствор фильтровали через целит и фильтрат концентрировали и получали искомое соединение 6-(1-этоксивинил)-2-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)пиридин (0,36 г, неочищенное вещество) в виде коричневатой смолы. Рассчитано (М+Н): 340,5; найдено (М+1): 340,2.

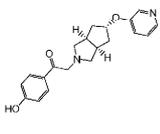
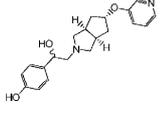
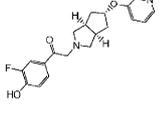
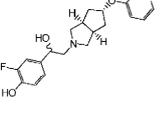
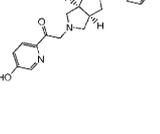
Стадия 4. Получение 2-бром-1-(6-фтор-5-гидроксипиридин-2-ил)этанона

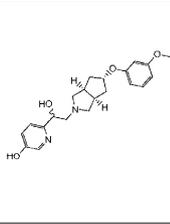
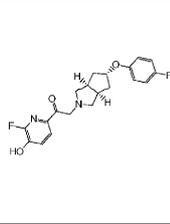
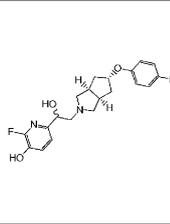
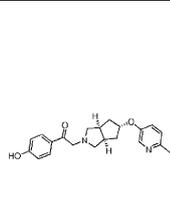
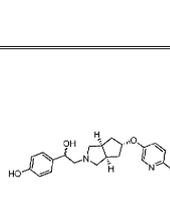
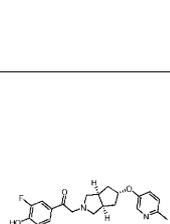
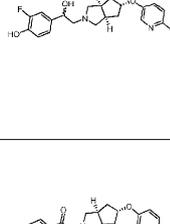


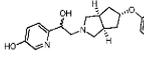
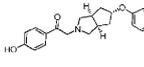
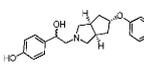
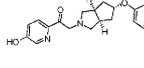
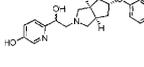
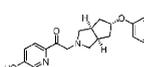
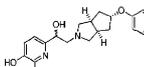
К раствору 6-(1-этоксивинил)-2-фтор-3-((триизопропилсилил)окси)пиридин (8,46 г, 24,93 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:вода (280 мл, 3:1) добавляли N-бромсукцинимид и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (300 мл×2). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (40% этилацетат/гексан) и получали искомое соединение 2-бром-1-(6-фтор-5-гидроксипиридин-2-ил)этанон (5,5 г, выход 95%) в виде коричневатой смолы. Рассчитано (М+Н): 235,02; найдено (М+1): 235,9.

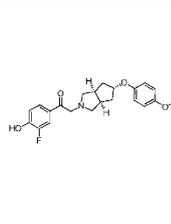
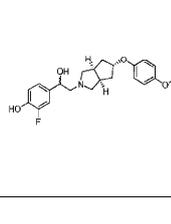
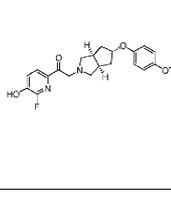
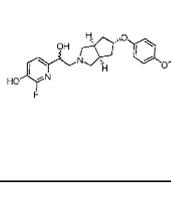
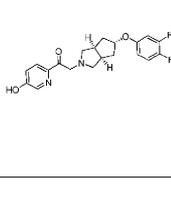
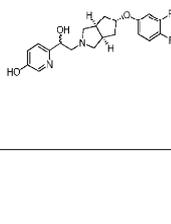
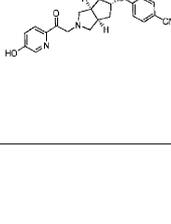
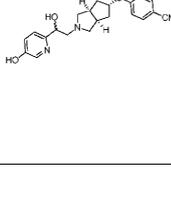
Эти α-галогенкетоны использовали на стадиях 4 и 5 примера 1 для получения указанных ниже соединений.

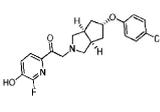
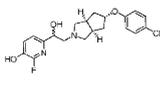
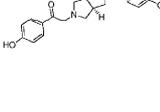
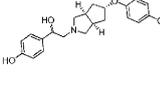
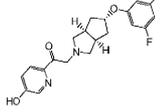
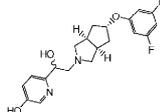
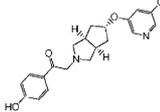
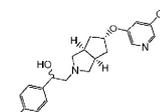
Таблица 1  
Соединения, полученные с использованием  $\alpha$ -галогенкетонов примеров 2-4

Структура	Название по номенклатуре IUPAC	Рассчитано M+N	Найдено M+N	Время удерживания (мин)	Методика
	1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(пиридин-3-илокси)гексагидроиндолопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	339,4	339,2	1,392	G
	рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(пиридин-3-илокси)гексагидроиндолопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	341,42	341,2	4,719	H
	1-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(пиридин-3-илокси)гексагидроиндолопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	357,39	357,1	1,165	I
	рац-2-(4-фтор-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(пиридин-3-илокси)гексагидроиндолопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	359,41	359,92	0,915	A
	1-(5-гидроксипиридин-2-ил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(3-метоксифенокси)гексагидроиндолопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	369,43	369,5	1,953	A

	рац-6-(1-гидрокси-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(3-метоксифенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ол	371, 44	371, 5	1, 699	A
	1-(6-фтор-5-гидроксипиридин-2-ил)-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	375, 38	375, 1	2, 038	A
	рац-2-фтор-6-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	377, 39	377, 4	1, 99	A
	1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(6-метилпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	353, 43	353, 2	1, 163	A
	рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(6-метилпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	355, 45	355, 2	7, 816	C
	1-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(6-метилпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	371, 41	371, 4	1, 184	A
	рац-2-фтор-4-(1-гидрокси-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(6-метилпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	373, 43	373, 2	1, 077	A
	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-	357, 39	357, 2	1, 593	G

	гидроксипиридин-2-ил) этанон				
	рац-6-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроиндол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	359,40	359,2	2,697	J
	1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроиндол-2(1H)-ил) этанон	368,44	368,2	1,934	A
	рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроиндол-2(1H)-ил)этил) фенол	370,45	370,2	1,942	A
	1-(5-гидроксипиридин-2-ил)-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроиндол-2(1H)-ил) этанон	369,43	369,5	1,953	A
	ол-2(1H)-ил) этанон				
	рац-6-(1-гидрокси-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроиндол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ол	371,44	371,5	1,668	A
	1-(5-гидрокси-6-метоксипиридин-2-ил)-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроиндол-2(1H)-ил) этанон	399,45	399,2	1,986	A
	рац-6-(1-гидрокси-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроиндол-2(1H)-ил)этил)-2-метоксипиридин-3-ол	401,47	401,5	1,841	A

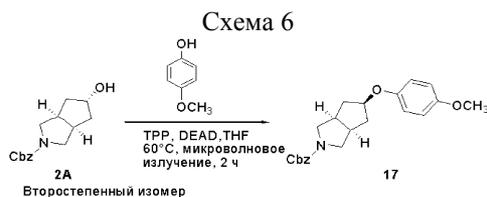
	1-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроиндолпента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	386,43	386,5	2,033	A
	рац-2-фтор-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроиндолпента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	388,44	388,5	1,929	A
	1-(6-фтор-5-гидроксипиридин-2-ил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроиндолпента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	385,42 (M-H)	385,2 (M-1H)	2,062	A
	рац-2-фтор-6-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроиндолпента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ол	389,43	389,5	1,913	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроиндолпента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	375,38	375,1	2,779	A
	рац-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроиндолпента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	377,4	377,2	1,535	G
	4-((3aR,5s,6aS)-2-(2-(5-гидроксипиридин-2-ил)-2-оксоэтил)октагидроиндолпента[с]пиррол-5-ил)оксибензонитрил	364,41	364,5	1,856	A
	рац-4-((3aR,5s,6aS)-2-(2-гидрокси-2-(5-гидроксипиридин-2-ил)этил)октагидроиндолпента[с]пиррол-5-ил)оксибензонитрил	366,43	366,5	1,614	A

	4- ((3aR, 5s, 6aS) -2-(2-(6-фтор- 5- гидроксипириди н-2-ил)-2- оксоэтил) октаг идроциклопента [с] пиррол-5- ил) окси) бензон итрил	382, 4	382, 3	1, 917	A
	рац-4- ((3aR, 5s, 6aS) -2-(2-(6-фтор- 5- гидроксиэтил) о ктагидроциклоп ента [с] пиррол- 5- ил) окси) бензон итрил	384, 42	384, 2	1, 82	A
	4- ((3aR, 5s, 6aS) -2-(2-(4- гидроксифенил) -2- оксоэтил) октаг идроциклопента [с] пиррол-5- ил) окси) бензон итрил	363, 42	363, 2	1, 969	A
	рац-4- ((3aR, 5s, 6aS) -2-(2- гидрокси-2-(4- гидроксифенил) этил) октагидро циклопента [с] п иррол-5- ил) окси) бензон итрил	365, 44	365, 2	1, 92	A
	2- ((3aR, 5s, 6aS) - 5-(3, 5- дифторфенокси) гексагидроцикл опента [с] пирро л-2(1H) -ил) -1- (5- гидроксипириди н-2-ил) этанон	375, 38	375, 4	1, 481	G
	рац-6-(2- ((3aR, 5s, 6aS) - 5-(3, 5- дифторфенокси) гексагидроцикл опента [с] пирро л-2(1H) -ил) -1- гидроксиэтил) п иридин-3-ол	377, 4	377, 4	1, 542	G
	2- ((3aR, 5s, 6aS) - 5-(5- хлорпиридин-3- ил) окси) гексаг идроциклопента [с] пиррол- 2(1H) -ил) -1- (4- гидроксифенил) этанон	373, 85	373, 3	1, 835	A
	рац-4-(2- ((3aR, 5s, 6aS) - 5-(5- хлорпиридин-3- ил) окси) гексаг идроциклопента [с] пиррол- 2(1H) -ил) -1- гидроксиэтил) ф енол	375, 86	375, 2	1, 7	A

	рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(5-(5-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	359, 41	359, 2	1, 549	A
	((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	356, 40	356, 17	N/A	N/A
	рац-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанол	358, 42	358, 25	N/A	N/A

Второстепенный изомер 2A, полученный на стадии 1, также можно использовать для получения соединений с противоположной относительной конфигурацией, как это показано в приведенных ниже примерах.

Пример 6. Получение (3aR,5r,6aS)-бензил-5-(4-метоксифенокси)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилата

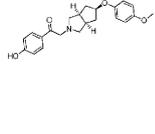
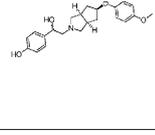
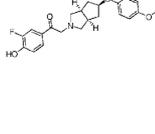
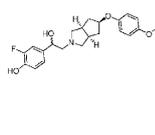
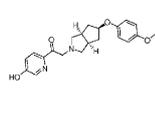
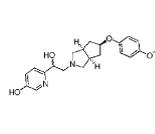
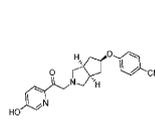
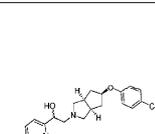


К раствору (3aR,5s,6aS)-бензил-5-гидроксигексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилата (1,7 г, 6,51 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) при 0°C добавляли 4-метоксифенол (0,81 г, 6,51 ммоль), трифенилфосфин (1,87 г, 7,16 ммоль) и диэтилазodicарбоксилат (1,53 мл, 9,76 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч и концентрировали. Затем неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 15% этилацетата в дихлорметане и получали искомое соединение 17 (3aR,5r,6aS)-бензил-5-(4-метоксифенокси)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,02 г, выход 42,0%) в виде коричневатой жидкости. Рассчитано M+N: 368,44; найдено M+N: 368,2.

Соединение 17 можно получить по методике, использованной для проведения стадий 4 и 5 примера 1 и получения кетонов примеров 2-4 с получением 1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)этанона и рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-метоксифенокси)гексагидроциклопента[c]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенола (табл. 2). Дополнительные соединения, полученные по этим методикам, описаны в табл. 2.

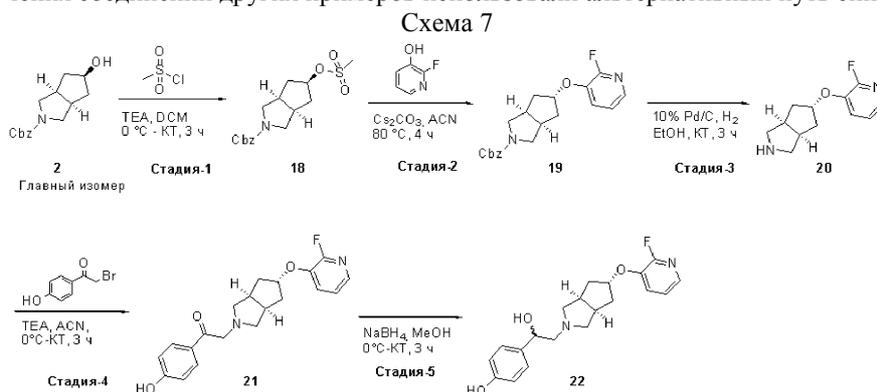
Таблица 2

## Аналоги, полученные из 2А

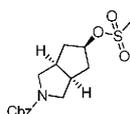
Структура	Название по номенклатуре ИУРАС	Рассчитано М+Н	Найдено М+Н	Время удерживания (мин)	Методика
	1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-метоксифеноксигексагидроиндолизино[1,2-b]пиррол-2(1H)-ил)этанон	368,44	368,2	1,956	А
	1-(4-гидрокси-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-метоксифеноксигексагидроиндолизино[1,2-b]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	370,42	370,2	1,82	А
	1-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-метоксифеноксигексагидроиндолизино[1,2-b]пиррол-2(1H)-ил)этанон	386,43	386,2	2,031	А
	1-(2-фтор-4-гидрокси-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-метоксифеноксигексагидроиндолизино[1,2-b]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	388,44	388,2	1,921	А
	1-(5-гидрокси-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-метоксифеноксигексагидроиндолизино[1,2-b]пиррол-2(1H)-ил)этанон	369,43	369,2	2,067	А
	1-(5-гидрокси-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-метоксифеноксигексагидроиндолизино[1,2-b]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ол	371,44	371,2	1,738	А
	4-((3aR,5r,6aS)-2-(2-(5-гидрокси-2-оксоэтил)октагидроиндолизино[1,2-b]пиррол-5-ил)окси)бензонитрил	364,41	364,4	1,905	А
	4-((3aR,5r,6aS)-2-(2-гидрокси-2-(5-гидрокси-2-ил)этил)октагидроиндолизино[1,2-b]пиррол-5-ил)окси)бензонитрил	366,43	366,2	1,61	А
	нитрил				

Пример 7. Получение рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенола.

Для получения соединений других примеров использовали альтернативный путь синтеза.

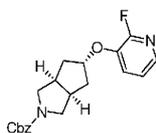


Стадия 1. Получение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



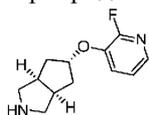
К раствору (3aR,5s,6aS)-бензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (3,1 г, 11,87 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (3 мл, 23,74 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли метансульфонилхлорид (2,03 г, 17,82 ммоль). Полученной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (200 мл×3). Объединенные экстракты промывали рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (3 г, 75%) в виде бесцветной жидкости. Рассчитано М+Н: 340,41; найдено М+Н: 340,1.

Стадия 2. Получение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(2-фторпиридин)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



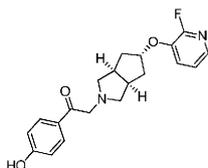
К раствору (3aR,5s,6aS)-бензил-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,7 г, 2,064 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при комнатной температуре добавляли 2-фторпиридин-3-ол (0,349 г, 3,097 ммоль) и карбонат цезия (1,353 г, 4,128 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл×2). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 20-25% этилацетата в гексане и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(2-фторпиридин) гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (0,8 г, неочищенное вещество) в виде бледно-желтой жидкости. Рассчитано М+Н: 357,16; найдено М+Н: 357,2.

Стадия 3. Получение (3aR,5s,6aS)-5-((2-фторпиридин-3-ил)окси)октагидроциклопента[с]пиррола



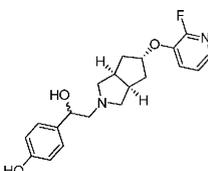
К раствору (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(2-фторпиридин) гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,8 г, 1,40 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли 10% Pd/C (влажность 50%) (0,4 г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали и сушили и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-5-((2-фторпиридин-3-ил)окси)октагидроциклопента[с]пиррол (0,4 г, неочищенное вещество) в виде бесцветной жидкости. Рассчитано М+Н: 223,26; найдено М+Н: 223,3.

Стадия 4. Получение 2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанола



К раствору (3aR,5s,6aS)-5-((2-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррола (0,3 г, 1,35 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли триэтиламин (0,58 мл, 4,053 ммоль), затем 2-бром-1-(4-гидроксифенил)этанон (0,232 г, 1,081 ммоль) и полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали, остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 2-3% метанола в дихлорметане и получали искомое соединение 2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон (0,13 г, выход 27%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 357,4; найдено М+Н: 357,2.

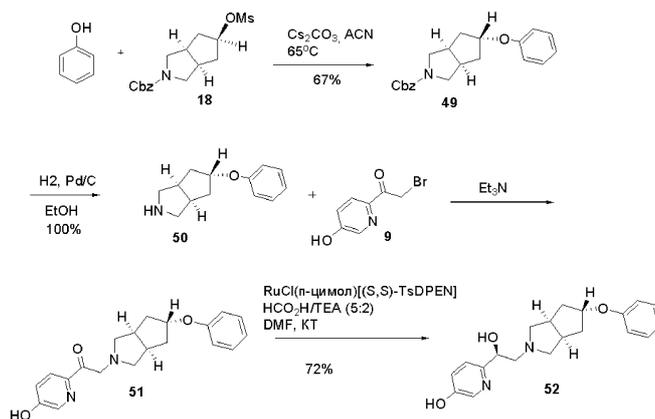
Стадия 5. Получение рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторпиридин-3-ил)оксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенола



К раствору 2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанона (0,15 г, 0,421 ммоль) в метаноле (10 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (0,15 г, 4,21 ммоль) и суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали; остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 4% метанола в дихлорметане и получали искомое соединение 4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторпиридин-3-ил)оксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенол (0,10 г, выход 66,0%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 359,41; найдено М+Н: 359,2.

Пример 8. Получение 6-((S)-1-гидрокси-2-((3aR,5r,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ола.

Схема 8



Стадия 1. Получение бензил-(3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата.

При перемешивании к раствору бензил-(3aR,5r,6aS)-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (30,35 г, 90 ммоль) в 600 мл ацетонитрила добавляли фенол (9,27 г, 98 ммоль) и карбонат цезия (58,3 г, 179 ммоль). Смесь перемешивали при нагревании при 65°C в течение 2 ч и фильтровали через слой целита. Целит промывали ацетонитрилом. Фильтрат объединяли и концентрировали. Остаток дважды хроматографировали на силикагеле при элюировании смесью гептан/этилацетат и получали 20,15 г (67%) бензил-(3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата. LCMS  $[M+H]^+$  338,3, 1,35 мин, методика R.

Стадия 2. Получение (3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррола.

При перемешивании к суспензии бензил-(3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (20,08 г, 59,6 ммоль) в 700 мл этанола добавляли 2,9 г 10% палладия на угле (влаж-

ный типа выпускающегося фирмой Degussa). Смесь дегазировали, продували и выдерживали в водороде при давлении, равном 1 атм., в течение 1 ч. Еще 2,7 г 10% палладия на угле добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Катализатор отфильтровывали с использованием влажного этанола и фильтрат концентрировали и получали 12,23 г (100%) (3aR,5s,6aS)-5-феноксикстагидроциклопента[с]пиррола. LCMS [M+H]<sup>+</sup> 204,3, 0,84 мин, методика R.

Стадия 3. Получение 1-(5-гидроксипиридин-2-ил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этан-1-она.

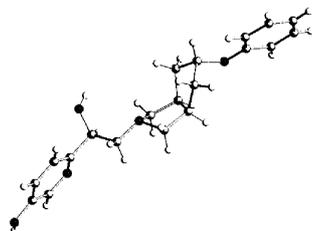
Два отдельных раствора 2-бром-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (8,75 г, 29,6 ммоль) в 30 мл DMF и (3aR,5s,6aS)-5-феноксикстагидроциклопента[с]пиррола (8,22 г, 40,5 ммоль) в 40 мл DMF/2-метилтетрагидрофуран (1:3) по отдельности с одинаковой скоростью в течение 1 ч при перемешивании добавляли к раствору триэтиламина (3,09 мл, 22,18 ммоль) в 20 мл 2-метилтетрагидрофурана в бане со льдом. После перемешивания в течение 1,5 ч от начала добавления реакцию останавливали насыщенным раствором дигидрофосфата калия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали через слой florisil с использованием смеси этилацетат-этанол и концентрировали и получали оранжевое масло. Масло хроматографировали на силикагеле при элюировании смесью дихлорметан-этилацетат-EtOH.

К водному раствору фосфата добавляли рассол. Раствор экстрагировали этилацетатом, Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтровали через слой florisil с использованием смеси этилацетат-EtOH. Органический раствор концентрировали, пока не начиналась кристаллизация. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили. Всего получали 7,19 г (72%) 1-(5-гидроксипиридин-2-ил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этан-1-она. LCMS [M+H]<sup>+</sup> 339,3, 1,13 мин, методика R.

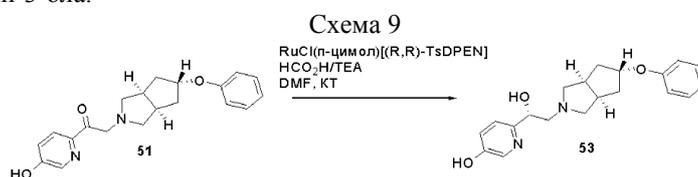
Стадия 4. Получение 6-((S)-1-гидрокси-2-((3aR,5R,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ола.

При перемешивании к продуваемому азотом раствору 1-(5-гидроксипиридин-2-ил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этан-1-она (7,19 г, 21,27 ммоль) и RuCl (п-цимол) [(S,S)-TsDPEN] (0,541 г, 0,851 ммоль) в 100 мл DMF добавляли раствор муравьиной кислоты (4,01 мл, 106 ммоль) и триэтиламин (5,94 мл, 42,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Добавляли этилацетат и органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтровали. Фильтрат пропускали через слой florisil с использованием смеси этилацетат-этанол и концентрировали. Затем остаток хроматографировали на силикагеле при элюировании с помощью MeOH-DCM и концентрировали, пока не начинала наблюдаться кристаллизация. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали гептаном, эфиром и сушили. Концентрирование фильтрата давало еще одну порцию, которые объединяли и получали 5,15 г 6-((S)-1-гидрокси-2-((3aR,5R,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ола в виде твердого вещества. Твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной SFC (методика S). Полученный метанольный раствор обрабатывали с помощью 400 мг поглощающего реагента Si-триамин в течение 8 ч, фильтровали и концентрировали и получали 4,07 г (80%) 6-((S)-1-гидрокси-2-((3aR,5R,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ола. Чистота составляла >98% и содержание рутения было найдено равным 54 част./млн. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub> (диметилсульфоксид)) δ част./млн 1,66 (dt, J=12,75, 4,75 Гц, 2H) 1,83-1,94 (m, 2H) 2,30 (dt, J=8,74, 6,69 Гц, 2H) 2,52-2,60 (m, 4H) 2,65 (dd, J=12,10, 5,01 Гц, 1H) 4,60 (dd, J=7,34, 5,14 Гц, 1H) 4,80 (квинтет, J=4,62 Гц, 1H) 4,99 (br s, 1H) 6,82-6,91 (m, 3H) 7,13 (dd, J=8,56, 2,81 Гц, 1H) 7,23-7,31 (m, 3H) 8,03 (d, J=2,45 Гц, 1H) 9,67 (br s, 1H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> 341,4, 0,91 мин, методика R.

Абсолютную стереохимическую конфигурацию подтверждали с помощью рентгенографии кристалла



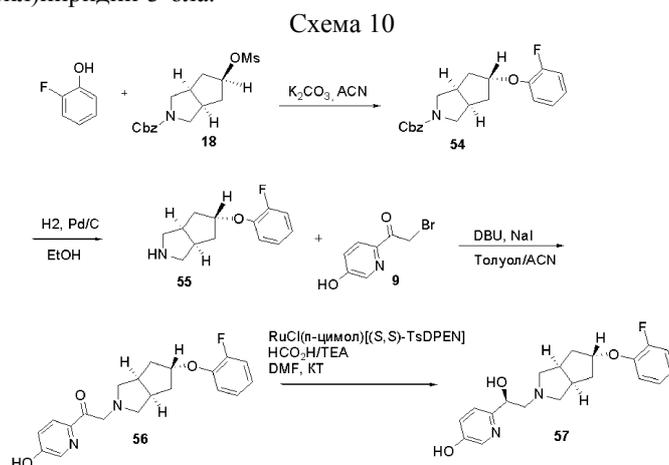
Пример 9. Получение 6-((R)-1-гидрокси-2-((3aR,5S,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ола.



Стадия 1. Получение 6-((R)-1-гидрокси-2-((3aR,5S,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ола.

При перемешивании к продуваемому азотом раствору 1-(5-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этан-1-ола (0,20 г, 0,59 ммоль) и RuCl (п-цимол) [(R,R)-TsDPEN] (0,015 г, 0,024 ммоль) в 15 мл DMF добавляли раствор муравьиной кислоты (0,112 мл, 2,96 ммоль) и TEA (0,165 мл, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливали водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Добавляли этилацетат и органическую фазу промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтровали. Фильтрат пропускали через слой florisil с использованием смеси этилацетат-этанол и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной SFC (методика S) и получали 71 мг (35%) 6-((R)-1-гидрокси-2-((3aR,5S,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ола. <sup>1</sup>H (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,68 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,5 Гц, 1H), 7,55-7,20 (m, 3H), 7,13 (dd, J=2,8, 8,5 Гц, 1H), 6,97-6,76 (m, 3H), 5,00 (s, 1H), 4,81 (p, J=4,6 Гц, 1H), 4,60 (t, J=5,6 Гц, 1H), 2,79-2,44 (m, 5H), 2,44-2,18 (m, 2H), 2,04-1,79 (m, 2H), 1,66 (dt, J=4,6, 12,7 Гц, 2H); LCMS [M+H]<sup>+</sup> 341,3, 0,92 мин, методика R.

Пример 10. Получение 6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-фторфеноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ола.



Стадия 1. Получение бензил(3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфеноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата.

При перемешивании к суспензии карбоната калия (26,9 г, 194 ммоль) в MeCN (объем 400 мл) добавляли 2-фторфенол (7,89 мл, 88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем к ней добавляли бензил-(3aR,5r,6aS)-5-((метилсульфонил)окси)-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (30 г, 88 ммоль) в виде твердого вещества. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и нагревали при 60°C в течение ночи и затем в течение еще 6 ч. Реакционную смесь дополнительно разбавляли ацетонитрилом (200 мл) и нагревали в течение ночи. Суспензии давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат частично выпаривали и разбавляли с помощью EtOAc (200 мл) и воды (200 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток загружали в колонку Redisep 750 г и элюировали смесью н-гептан:EtOAc в градиентном режиме (0-40%). Фракции собирали, объединяли и выпаривали и получали бледно-желтое масло, которое кристаллизовалось при выдерживании, и получали бензил-(3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфеноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (22,6 г; выход 72%). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> 356,3, Rt=1,88 мин, методика R.

Стадия 2. Получение (3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфеноксигексагидроциклопента[с]пиррола.

При перемешивании к раствору бензил-(3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфеноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (22,6 г, 60,5 ммоль) в этаноле (объем: 400 мл) в атмосфере азота помещали 10% палладий на угле (влажный, выпускающийся фирмой Degussa) (0,644 г, 0,605 ммоль; 10 мол.%). Затем при перемешивании суспензию помещали в атмосферу водорода, подаваемого из баллона (проводили несколько стадий откачки/подачи) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь помещали в атмосферу N<sub>2</sub>. Катализатор удаляли путем фильтрования с отсасыванием через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме и получали (3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфеноксигексагидроциклопента[с]пиррол в виде бледно-желтого масла (14,2 г; выход 100%). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> 222,2 Rt=0,85 мин, методика R.

Стадия 3. Получение 2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфеноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфеноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этан-1-ола.

Раствор А: (3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфеноксигексагидроциклопента[с]пиррол (9,48 г, 42,9 ммоль) и триэтиламин (3,45 мл, 24,74 ммоль) в DMF (45 мл). Раствор В: 2-бром-1-(5-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфеноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этан-1-ола.

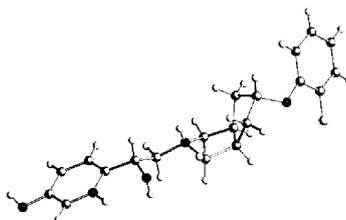
1-он (9,5 г, 33,0 ммоль) в DMF (45 мл).

Раствор А и раствор В перекачивали вместе (со скоростью 1,0 мл/мин) при перемешивании через тройник в смеситель, затем в реакционный контур объемом 10 мл (полное время пребывания равнялось 5 мин) и продукт при перемешивании собирали в реакционный сосуд, содержащий дихлорметан и 10% раствор  $\text{K}_2\text{HPO}_4$ . Двухфазный раствор разделяли и органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , выпаривали в высоком вакууме для удаления как можно большего количества растворителя без нагревания на водяной бане при температуре выше  $20^\circ\text{C}$ . Затем темный оранжево/коричневый раствор загружали в большой слой сухого диоксида кремния и промывали с помощью DCM, затем элюировали из колонки Redisep 750 г с использованием смеси DCM/[EtOAc/EtOH (3:1)] в градиентном режиме и получали 2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-он в виде оранжевого вспененного вещества (6,7 г). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  357,3,  $R_t=1,08$  мин, методика R.

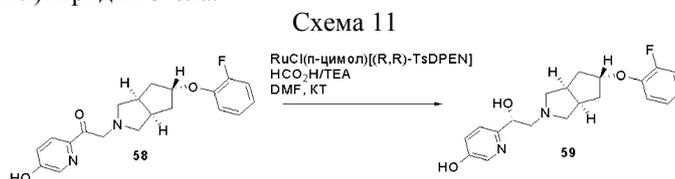
Стадия 4. Получение 6-((S)-2-((3aR, 5R, 6aS)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ола.

2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-Фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-он (6,7 г, 18,8 ммоль) в DMF (объем 94 мл) дегазировали в потоке  $\text{N}_2$  в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли заранее приготовленную смесь муравьиной кислоты (3,55 мл, 94 ммоль) и триэтиламина (5,24 мл, 37,6 ммоль). Затем в нее добавляли катализатор  $\text{RuCl}(\text{п-цимол})-[(\text{S,S-pTs-DPEN})]$  (0,359 г, 0,564 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере  $\text{N}_2$ . Через 16 ч дополнительно добавляли катализатор (1 мол.%) (для проведения реакции всего добавляли 4 мол.%) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 7 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали ( $40^\circ\text{C}$ , водяная баня) и получали темно-коричневый неочищенный остаток, который загружали прямо в сухой диоксид кремния (в виде концентрата в DMF) и элюировали из колонки Redisep 330 г смесью DCM/MeOH (0-30%) и получали бледно-зеленое твердое вещество. Твердое вещество переносили в кипящий метил-трет-бутиловый эфир (MTBE) и фильтровали в горячем виде. Фильтрат обрабатывали активированным углем, фильтровали и выпаривали и получали твердое вещество. Твердое вещество повторно помещали в горячий MTBE (150 мл), затем добавляли н-гептан (150 мл) и перекристаллизовали в течение ночи, что после фильтрования и промывки н-гептаном давало почти белое твердое вещество. Твердое вещество сушили в вакуумном сушильном шкафу в течение 3 дней (при  $40^\circ\text{C}$ ) и получали 6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол (3,38 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,67 (s, 1H), 8,13-7,87 (m, 1H), 7,29 (d,  $J=8,5$  Гц, 1H), 7,22-7,00 (m, 4H), 7,00-6,77 (m, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,84 (q,  $J=4,4$  Гц, 1H), 4,60 (s, 1H), 2,77-2,40 (m, 5H), 2,39-2,20 (m, 2H), 1,93 (dd,  $J=4,3, 8,8$  Гц, 2H), 1,65 (dt,  $J=4,8, 13,0$  Гц, 2H). LC-MS:  $[\text{M}+\text{H}]^+$  359,4  $R_t=0,93$  мин, методика R.

Абсолютную стереохимическую конфигурацию подтверждали с помощью рентгенографии кристалла



Пример 11. Получение 6-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ола.



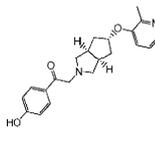
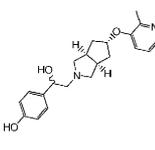
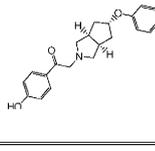
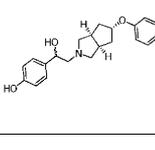
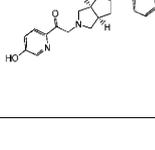
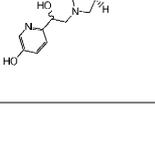
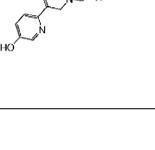
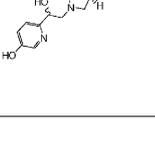
Стадия 1. Получение 6-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ола.

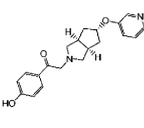
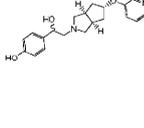
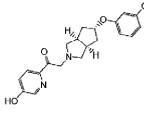
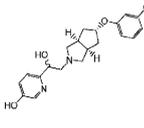
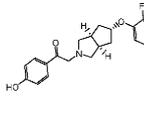
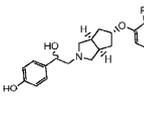
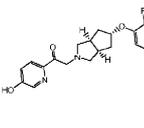
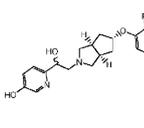
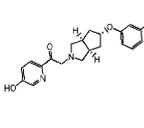
2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-Фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-он (0,25 г, 0,70 ммоль) в DMF (объем 1 мл) дегазировали в потоке  $\text{N}_2$  в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли заранее приготовленную смесь муравьиной кислоты (49,9 мг, 0,70 ммоль) и триэтиламина (0,196 мл, 1,40 ммоль). Затем в нее добавляли катализатор  $\text{RuCl}(\text{п-цимол})-[(\text{R,R-pTs-DPEN})]$  (13,4 мг, 0,021 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в инертной атмосфере  $\text{N}_2$  в течение ночи. Реакцию останавливали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и разбавляли с помощью EtOAc. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью SFC (методика S) и получали 6-((R)-2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-

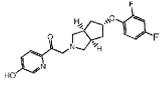
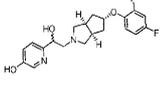
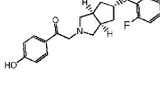
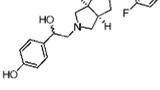
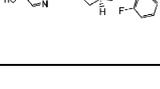
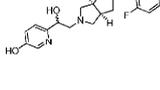
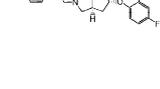
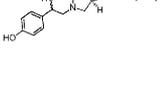
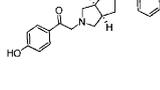
фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол в виде бежевого вспененного вещества (121 мг, 46%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,69 (s, 1H), 8,02 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,29 (d, J=8,5 Гц, 1H), 7,24-6,99 (m, 4H), 6,99-6,80 (m, 1H), 4,98 (d, J=4,4 Гц, 1H), 4,92-4,77 (m, 1H), 4,60 (dt, J=4,5, 8,4 Гц, 1H), 2,74-2,44 (m, 5H), 2,42-2,18 (m, 2H), 2,06-1,82 (m, 2H), 1,65 (dt, J=4,9, 13,1 Гц, 2H). LC-MS: [M+H]<sup>+</sup> 359,4 Rt=0,99 мин, методика R.

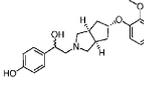
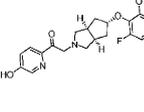
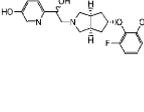
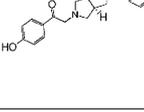
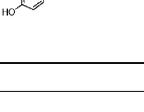
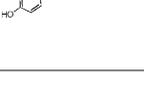
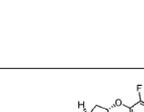
Таблица 3

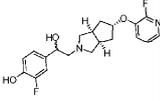
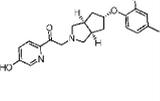
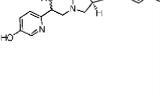
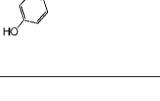
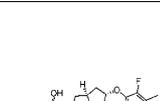
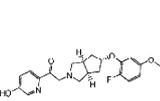
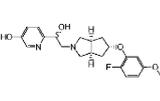
Приведенные ниже соединения получали по методике, описанной выше

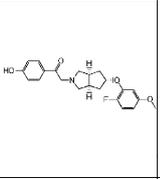
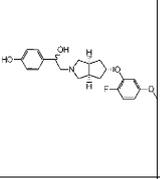
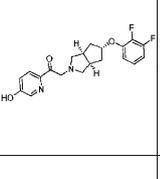
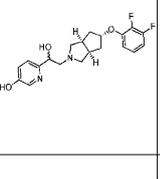
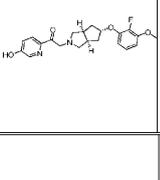
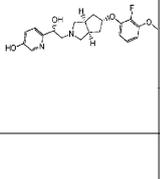
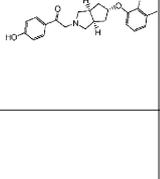
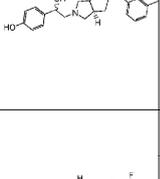
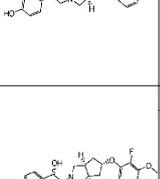
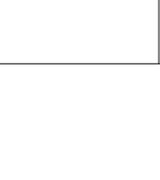
Структура	Название по номенклатуре IUPAC	Расчитано M+N	Найдено M+N	Время удерживания (мин)	Методика
	1-(4-гидроксифенил)-2-(((3aR,5s,6aS)-5-(2-метилпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	353,4	353,2	0,864	M
	рац-4-(1-гидрокси-2-(((3aR,5s,6aS)-5-(2-метилпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	355,44	355,2	1,091	A
	1-(4-гидроксифенил)-2-(((3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	338,41	338,2	1,964	A
	рац-4-(1-гидрокси-2-(((3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	340,42	340,2	1,822	A
	1-(5-гидроксипиридин-2-ил)-2-(((3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	339,40	339,2	6,337	N
	рац-4-(1-гидрокси-2-(((3aR,5s,6aS)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	341,42	341,2	1,936	A
	2-(((3aR,5s,6aS)-5-(6-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	358,38	358,2	1,744	A
	рац-6-(2-(((3aR,5s,6aS)-5-(6-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пир	360,39	360,2	1,487	A

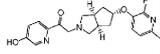
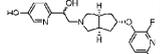
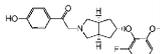
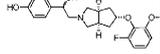
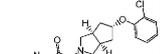
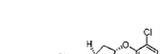
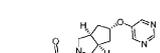
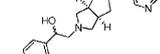
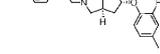
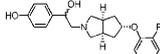
	идин-3-ол 1-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(пиридин-3-илокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	357,39	357,2	2,284	A
	рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(6-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	359,41	359,2	2,095	A
	1-(5-гидроксипиридин-2-ил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(3-метоксифенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	369,43	369,5	1,953	A
	рац-6-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(3-метоксифенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)пиридин-3-ол	371,44	371,5	1,699	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	356,4	356,2	1,991	A
	рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	358,4	358,2	1,839	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	357,3	357,2	2,022	A
	рац-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	359,4	359,2	1,755	A
	3-((3aR,5s,6aS)-2-(2-(5-гидроксипиридин-2-ил)-2-оксоэтил)октагидроциклопента[с]пиррол-5-ил)этанон	364,4	364,2	1,965	A

	ил) окси) бензонитрил				
	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	375,39	375,4	2,084	A
	рац-6-(2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	377,16	377,2	2,374	J
	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2,6-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	374,4	374,2	3,024	K
	рац-4-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2,6-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	376,41	376,2	2,756	A
	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2,6-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	375,38	375,1	2,876	K
	гидроксипиридин-2-ил)этанон				
	рац-6-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2,6-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	377,4	377,2	2,672	K
	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	374,39	374,1	1,514	O
	рац-4-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	376,42	376,1	2,957	K
	1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	369,43	369,2	1,856	A

	рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-метоксипиридин-3-ил)окси)гексагидрошиклопента [с] пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	371,44	371,2	1,652	A
	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фтор-6-метоксифенокси)гексагидрошиклопента [с] пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	387,42	387,1	2,973	J
	рац-6-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фтор-6-метоксифенокси)гексагидрошиклопента [с] пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	389,43	389,2	2,503	J
	1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(пиридин-4-илокси)гексагидрошиклопента [с] пиррол-2(1H)-ил)этанон	339,0	339,2	3,141	C
	рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(пиридин-4-илокси)гексагидрошиклопента [с] пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	341,42	341,2	3,532	L
	1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(изохинолин-5-илокси)гексагидрошиклопента [с] пиррол-2(1H)-ил)этанон	389,46	389,2	1,462	A
	рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(изохинолин-5-илокси)гексагидрошиклопента [с] пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	391,47	391,2	1,326	A
	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидрошиклопента [с] пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	358,38	358,2	1,853	A
	рац-6-(2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидрошиклопента [с] пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	360,39	360,2	1,386	A
	1-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фторпиридин-3-ил)окси)гексагид	375,38	375,1	1,72	A

	роциклопента [с] п иррол-2 (1H) - ил) этанон				
	рац-2-фтор-4-(2- ( (3aR, 5s, 6aS) -5- ( (2-фторпиридин- 3- ил) окси) гексагидр роциклопента [с] п иррол-2 (1H) -ил) - 1- гидроксиэтил) фено л	377,4	377,2	1,67	A
	2- ((3aR, 5s, 6aS) - 5- (2-фтор-4- метилфенокси) гек сагидроциклопент а [с] пиррол- 2 (1H) -ил) -1- (5- гидроксипиридин- 2-ил) этанон	371,17	371,2	3,109	A
	рац-6-(2- ( (3aR, 5s, 6aS) -5- (2-фтор-4- метилфенокси) гек сагидроциклопент а [с] пиррол- 2 (1H) -ил) -1- гидроксиэтил) пир идин-3-ол	373,43	373,2	2,628	J
	1-(4- гидроксифенил) - 2- ((3aR, 5s, 6aS) - 5- (пирозин-2- илокси) гексагидр оциклопента [с] пи ррол-2 (1H) - ил) этанон	340,38	340,2	2,517	J
	рац-4-(1- гидрокси-2- ( (3aR, 5s, 6aS) -5- (пирозин-2- илокси) гексагидр оциклопента [с] пи ррол-2 (1H) - ил) этил) фенол	342,40	342,3	6,803	C
	2- ((3aR, 5s, 6aS) - 5- (2-фтор-3- метилфенокси) гек сагидроциклопент а [с] пиррол- 2 (1H) -ил) -1- (5- гидроксипиридин- 2-ил) этанон	371,42	371,2	3,109	K
	рац-6-(2- ( (3aR, 5s, 6aS) -5- (2-фтор-3- метилфенокси) гек сагидроциклопент а [с] пиррол- 2 (1H) -ил) -1- гидроксиэтил) пир идин-3-ол	373,43	373,5	2,616	J
	2- ((3aR, 5s, 6aS) - 5- (2-фтор-5- метоксифенокси) г ексагидроциклопе нта [с] пиррол- 2 (1H) -ил) -1- (5- гидроксипиридин- 2-ил) этанон	387,42	387,2	3,011	J
	рац-6-(2- ( (3aR, 5s, 6aS) -5- (2-фтор-5- метоксифенокси) г ексагидроциклопе нта [с] пиррол- 2 (1H) -ил) -1- гидроксиэтил) пир идин-3-ол	389,43	389,2	2,535	J

	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фтор-5-метоксифеноксигексагидроциклопента[с]пирроло[2,1h]-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	386,43	386,2	2,6	J
	рац-4-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фтор-5-метоксифеноксигексагидроциклопента[с]пирроло[2,1h]-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	388,44	388,3	2,752	J
	2-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2,3-дифторфеноксигексагидроциклопента[с]пирроло[2,1h]-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	375,14	375,4	1,477	O
	рац-6-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2,3-дифторфеноксигексагидроциклопента[с]пирроло[2,1h]-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	377,16	377,2	2,585	A
	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фтор-3-метоксифеноксигексагидроциклопента[с]пирроло[2,1h]-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	387,42	387,2	2,54	J
	рац-6-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фтор-3-метоксифеноксигексагидроциклопента[с]пирроло[2,1h]-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	389,43	389,2	2,493	A
	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фтор-3-метилфеноксигексагидроциклопента[с]пирроло[2,1h]-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	370,43	370,2	2,9	K
	рац-4-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фтор-3-метилфеноксигексагидроциклопента[с]пирроло[2,1h]-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	372,45	372,2	2,851	A
	2-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фтор-3-метоксифеноксигексагидроциклопента[с]пирроло[2,1h]-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	386,43	386,2	2,795	A
	рац-4-((3aR, 5s, 6aS)-5-(2-фтор-3-метоксифеноксигексагидроциклопента[с]пирроло[2,1h]-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	388,44	388,5	2,717	A

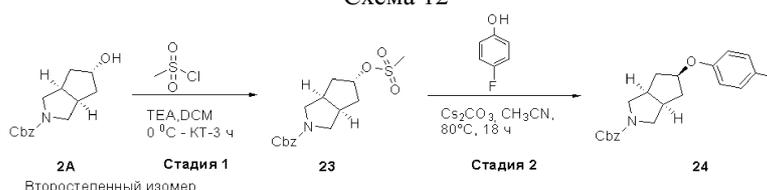
	2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-фтор-6-метилпиридин-3-ил)окси)гексагидрошиклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	372,41	372,2	2,63	A
	рац-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-((2-фтор-6-метилпиридин-3-ил)окси)гексагидрошиклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксипиридин-3-ил)пиридин-3-ол	374,42	374,2	2,36	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фтор-6-метоксифенокси)гексагидрошиклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	386,43	386,2	2,807	K
	рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фтор-6-метоксифенокси)гексагидрошиклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксипиридин-3-ил)фенол	388,44	388,3	2,727	A
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-хлорфенокси)гексагидрошиклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанон	373,85	373,1	2,891	K
	рац-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-хлорфенокси)гексагидрошиклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксипиридин-3-ил)пиридин-3-ол	375,86	375,1	2,613	A
	1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(пиримидин-5-илокси)гексагидрошиклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	340,16	340,2	2,262	A
	рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(пиримидин-5-илокси)гексагидрошиклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	342,40	342,3	2,05	P
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фтор-4-метилфенокси)гексагидрошиклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	370,43	370,2	2,913	A
	рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фтор-4-метилфенокси)гексагидрошиклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксипиридин-3-ил)фенол	372,45	372,2	2,852	Q

	2 (1H)-ил)-1-гидроксиэтил) фенол				
	6-((S)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-фторпиридин-3-ил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил) пиридин-3-ол	360,16	360,2	1,276	A

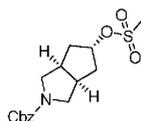
Второстепенный изомер 2A также можно использовать для получения соединений с противоположной относительной конфигурацией, как это показано в приведенных ниже примерах.

Пример 12. Получение (3aR,5r,6aS)-бензил-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата.

Схема 12

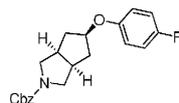


Стадия 1. Получение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



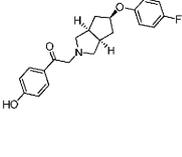
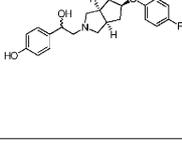
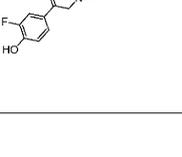
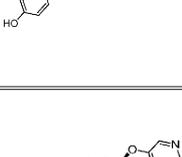
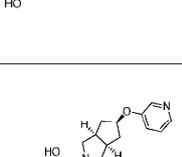
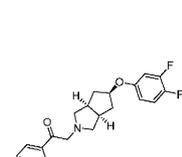
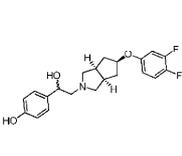
К раствору (3aR,5s,6aS)-бензил-5-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (1,4 г, 5,364 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (2,24 мл, 16,091 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли метансульфонилхлорид (1,1 мл, 10,727 ммоль). Полученной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Раствор разбавляли водой со льдом (25 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл×3). Объединенные экстракты промывали раствором бикарбоната натрия (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,8 г, 98,9%) в виде коричневатой жидкости. Рассчитано M+N: 340,4; найдено M+N: 340,1.

Стадия 2. Получение (3aR,5r,6aS)-бензил-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



К раствору (3aR,5s,6aS)-бензил-5-((метилсульфонил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (1,5 г, 4,424 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) при комнатной температуре добавляли 4-фторфенол (1,0 г, 8,849 ммоль) и карбонат цезия (2,87 г, 8,849 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч. После завершения реакции (за ее протеканием следили с помощью TLC (тонкослойная хроматография)) реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 10% этилацетата в гексане и получали искомое соединение (3aR,5r,6aS)-бензил-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (0,7 г, выход 44,58%) в виде бесцветной жидкости. Рассчитано M+N: 356,4; найдено M+N: 356,3.

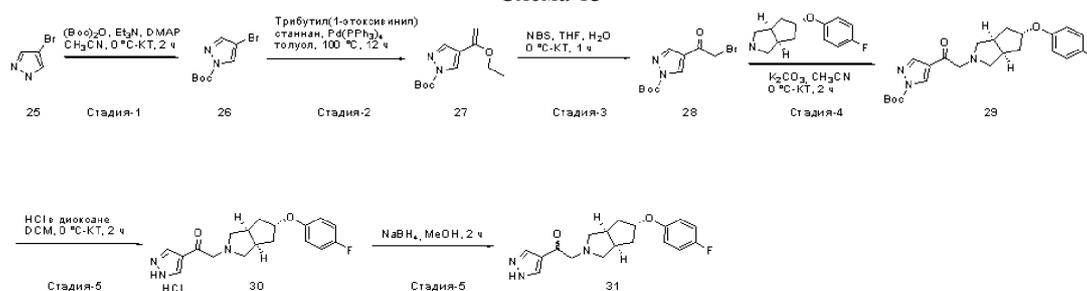
Таблица 4  
Приведенные ниже соединения получали по методике примера 12

Структура	Название по номенклатуре	Рассчитано M+N	Найдено M+N	Время удерживания (мин)	Методика
	TURAC				
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-(4-фторфенокси)гексагидроиндолизин-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	356,4	356,2	2,061	A
	рац-2-фтор-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроиндолизин-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	358,4	358,2	1,886	A
	1-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроиндолизин-2(1H)-ил)этанон	374,39	374,5	2,055	A
	рац-2-фтор-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроиндолизин-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	376,41	376,3	8,537	B
	1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(пиридин-3-илокси)гексагидроиндолизин-2(1H)-ил)этанон	339,40	339,2	1,063	A
	рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5r,6aS)-5-(пиридин-3-илокси)гексагидроиндолизин-2(1H)-ил)этил)фенол	341,42	341,2	7,231	C
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроиндолизин-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	374,39	374,4	2,105	A
	рац-4-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроиндолизин-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)фенол	376,4	376,2	1,348	D

	рац-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	377, 39	377, 4	1, 863	A
	2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,5-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(5-гидроксипиридин-2-ил)этанол	375, 38	375, 4	1, 988	A
	рац-6-(2-((3aR,5r,6aS)-5-(3,5-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	377, 4	377, 4	1, 845	A

Пример 13. Получение рац-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(1H-пиразол-4-ил)этанола.

### Схема 13

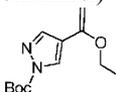


Стадия 1. Получение трет-бутил-4-бром-1H-пиразол-1-карбоксилата



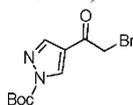
Вос-ангидрид (2,34 мл, 10,2 ммоль) при 0°C добавляли к раствору 4-бром-1H-пиразола (1 г, 6,8 ммоль), триэтиламина (3,3 мл, 23,8 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,166 г, 1,36 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенный органический экстракт промывали водой (100 мл), раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 10% этилацетата в гексане и получали искомое соединение трет-бутил-4-бром-1H-пиразол-1-карбоксилат (1,65 г, выход 98%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,09 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 1,65 (s, 9H).

Стадия 2. Получение трет-бутил-4-(1-этоксивинил)-1H-пиразол-1-карбоксилата



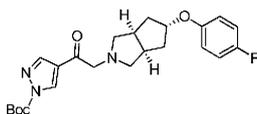
Раствор трет-бутил-4-бром-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,75 г, 3,03 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (1,13 мл, 3,34 ммоль) в толуоле (10 мл) продували азотом в течение 15 мин. Добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,175 г, 0,152 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали и получали искомое соединение трет-бутил-4-(1-этоксивинил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (0,7 г, неочищенное вещество) в виде черной жидкости. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение трет-бутил-4-(2-бромацетил)-1H-пиразол-1-карбоксилата



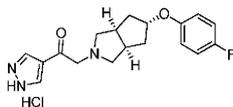
N-Бромсукцинимид (0,52 г, 2,94 ммоль) при 0°C добавляли к раствору трет-бутил-4-(1-этоксивинил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,7 г, 2,94 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и воде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл×2). Объединенный органический экстракт промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 20% этилацетата в гексане и получали искомое соединение трет-бутил-4-(2-бромацетил)-1H-пиразол-1-карбоксилат в виде бесцветной жидкости (0,31 г, выход 35%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 1,68 (s, 9H).

Стадия 4. Получение трет-бутил-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)ацетил)-1H-пиразол-1-карбоксилата



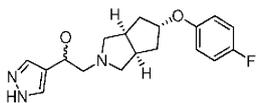
К раствору (3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)октагидроциклопента[с]пиррола (0,24 г, 1,08 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли карбонат калия (0,45 г, 3,25 ммоль), затем трет-бутил-4-(2-бромацетил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (0,31 г, 1,08 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 3% метанола в дихлорметане и получали искомое соединение трет-бутил-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)ацетил)-1H-пиразол-1-карбоксилат (0,2 г, выход 43%) в виде смолообразного вещества. Рассчитано (M+H)-boc: 330,38; найдено (M+H)-boc: 330,4.

Стадия 5. Получение гидрохлорида 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(1H-пиразол-4-ил)этанона



Хлористоводородную кислоту в диоксане (1,5 мл) при 0°C добавляли к раствору трет-бутил-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)ацетил)-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,15 г, 0,35 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь выпаривали досуха. Неочищенное вещество растирали с диэтиловым эфиром в пентане (50 мл, 50%) и сушили и получали искомое соединение гидрохлорид 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(1H-пиразол-4-ил)этанона (0,09 г, выход 70%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано M+H: 330,38; найдено M+H: 330,4.

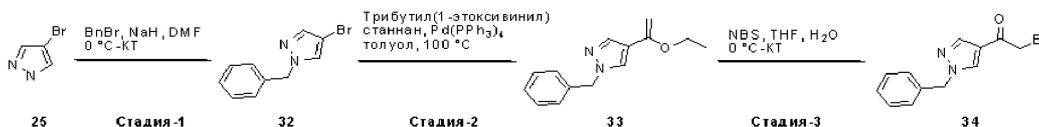
Стадия 6. Получение рац-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(1H-пиразол-4-ил)этанола



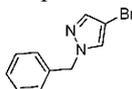
К раствору гидрохлорида 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(1H-пиразол-4-ил)этанона (0,09 г, 0,246 ммоль) в метаноле (10 мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (0,09 г, 2,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл×2). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество промывали эфиром в пентане (50 мл, 50%) и получали искомое соединение 2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(1H-пиразол-4-ил)этанол (0,065 г, выход 80,0%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано M+H: 332,39; найдено M+H: 332,4.

Пример 14. Получение 1-(1-бензил-1H-пиразол-4-ил)-2-бромэтанона.

Схема 14

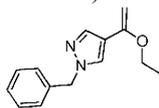


Стадия 1. Получение 1-бензил-4-бром-1H-пиразол



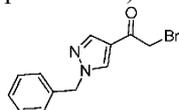
Гидрид натрия (0,2 г, 60%, 5,1 ммоль) добавляли к раствору 4-бром-1Н-пиразол (0,5 г, 3,4 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли бензилбромид (0,485 мл, 4,08 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой со льдом (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенный органический экстракт промывали водой (30 мл), рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 7% этилацетата в гексане и получали искомое соединение 1-бензил-4-бром-1Н-пиразол (0,7 г, выход 87%) в виде бесцветной жидкости. Рассчитано М+Н: 236,99; найдено М+Н: 236,9.

Стадия 2. Получение 1-бензил-4-(1-этоксивинил)-1Н-пиразола



Раствор 1-бензил-4-бром-1Н-пиразол (0,55 г, 2,32 ммоль) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (0,862 мл, 2,55 ммоль) в толуоле (15 мл) продували азотом в течение 15 мин. Затем добавляли тетра-кис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,134 г, 0,116 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат выпаривали и получали искомое соединение 1-бензил-4-(1-этоксивинил)-1Н-пиразол (0,52 г, неочищенное вещество) в виде черной жидкости. Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Получение 1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-2-бромэтанона



N-Бромсукцинимид (0,487 г, 2,74 ммоль) при 0°C добавляли к раствору 1-бензил-4-(1-этоксивинил)-1Н-пиразола (0,52 г, 2,28 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и воде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×2). Объединенный органический экстракт промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали. Неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 20% этилацетата в гексане и получали искомое соединение 1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-2-бромэтанон (0,23 г, выход 36%) в виде бесцветной жидкости. Рассчитано М+Н: 279,01; найдено М+Н: 279,0.

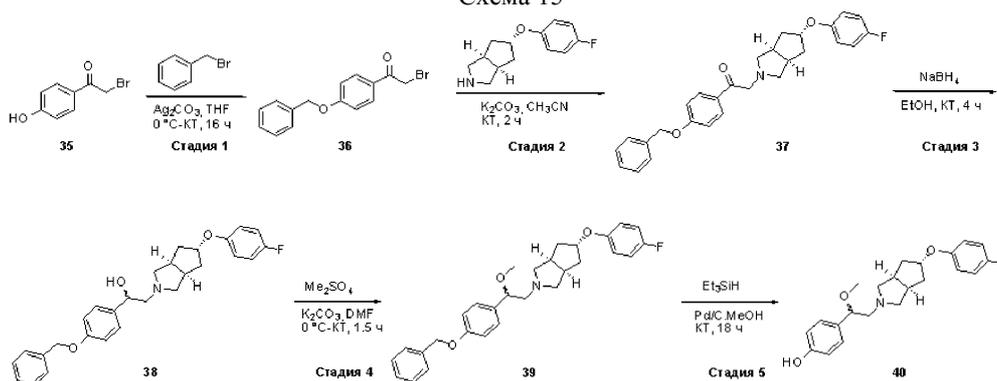
Таблица 5

Приведенные ниже соединения получали по методике примера 14

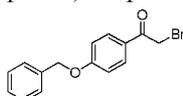
Структура	Название по номенклатуре IUPAC	Рассчитано М+Н	Найдено М+Н	Время удерживания (мин)	Методика
	1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-ил)этанон	420,49	420,5	2,248	А
	1-(1-бензил-1Н-пиразол-4-ил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-ил)этанол	422,51	422,2	2,104	А

Пример 15. Получение рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1Н)-ил)-1-метоксиэтил)фенола.

Схема 15

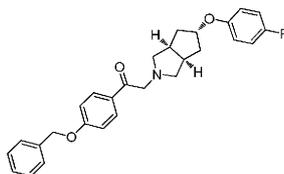


Стадия 1. Получение 1-(4-(бензилокси)фенил)-2-бромэтанон



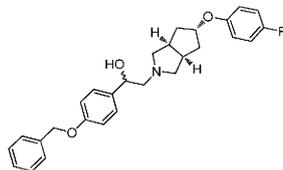
К раствору 2-бром-1-(4-гидроксифенил)этанона (2 г, 9,3 ммоль) в тетрагидрофуране (70 мл) добавляли карбонат серебра (5,128 г, 18,6 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли бензилбромид (1,32 мл, 11,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат разбавляли этилацетатом (200 мл) и промывали водой (60 мл×2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 6% этилацетата в гексане и получали искомым 1-(4-(бензилокси)фенил)-2-бромэтанон (1,22 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 306,17; Найдено М+Н: 306.

Стадия 2. Получение 1-(4-(бензилокси)фенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанона



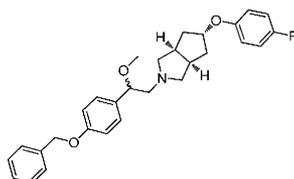
К раствору (3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)октагидроциклопента[с]пиррола (0,7 г, 3,165 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли карбонат калия (1,312 г, 9,495 ммоль), затем 1-(4-(бензилокси)фенил)-2-бромэтанон (0,866 г, 2,849 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 15% этилацетата в гексане и получали искомое соединение 1-(4-(бензилокси)фенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон (1,06 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 446,53; найдено М+Н: 446,2.

Стадия 3. Получение рац-1-(4-(бензилокси)фенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанола



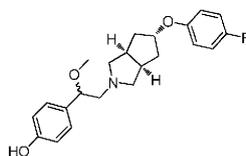
К раствору 1-(4-(бензилокси)фенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанона (1,06 г, 2,38 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли борогидрид натрия (1,35 г, 35,713 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл×3). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием 22% этилацетата в гексане и получали искомое соединение 1-(4-(бензилокси)фенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанол (0,63 г, выход 59%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 448,54; найдено М+Н: 448,2.

Стадия 4. Получение рац-(3aR,5s,6aS)-2-(2-(4-(бензилокси)фенил)-2-метоксиэтил)-5-(4-фторфенокси)октагидроциклопента[с]пиррола



К раствору 1-(4-(бензилокси)фенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанол (0,23 г, 0,514 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) добавляли карбонат калия (0,213 г, 1,543 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли диметилсульфат (0,146 мл, 1,543 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл), промывали водой (40 мл×2). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия фильтровали и концентрировали и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-2-(2-(4-(бензилокси)фенил)-2-метоксиэтил)-5-(4-фторфенокси)октагидроциклопента[с]пиррол (0,24 г, неочищенное вещество) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 462,57; найдено М+Н: 462,2.

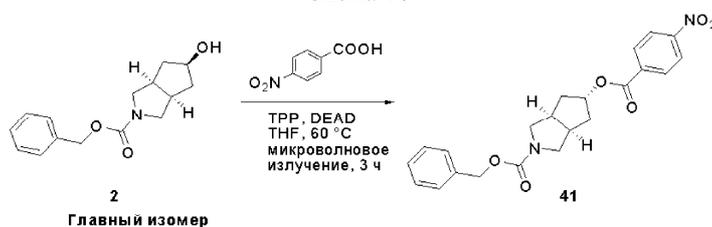
Стадия 5. Получение рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-метоксиэтил)фенола



К раствору (3aR,5s,6aS)-2-(2-(4-(бензилокси)фенил)-2-метоксиэтил)-5-(4-фторфенокси)октагидроциклопента[с]пиррола (0,24 г, 0,52 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли Pd/C (0,04 г, 10% влажность) и триэтилсилан (1,65 мл, 10,4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (условия проведения анализа: колонка: Zorbax XDB C18 (150×4,6 мм×3,5 мкм), подвижная фаза (A): 5 мМ ацетат аммония в воде, подвижная фаза (B): ацетонитрил, скорость потока: 1,0 мл/мин T/%B: 0/20, 10/70, 25/70, 27/20, 30/20) и получали искомое соединение 4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-метоксиэтил)фенол (0,015 г, 7%) в виде коричневого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 372,45; найдено М+Н: 372,5

Пример 16. Получение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата.

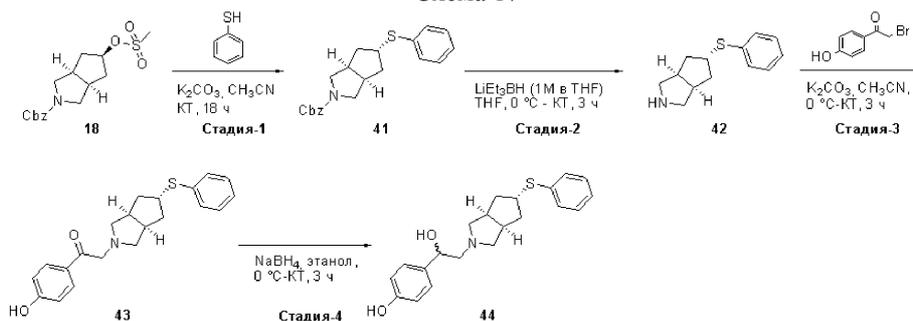
Схема 16



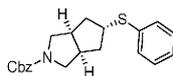
К раствору (3aR,5s,6aS)-бензил-5-гидрокси-гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,5 г, 1,915 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4-нитробензойную кислоту (0,32 г, 1,915 ммоль), трифенилфосфин (0,6 г, 2,29 ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (0,45 мл, 2,87 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в микроволновом реакторе в течение 3 ч и концентрировали. Затем неочищенное вещество очищали с помощью очищающего устройства combiflash с использованием 20% этилацетата в гексане и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-((4-нитробензоил)окси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (0,65 г, выход 83,33%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано М+Н: 411,42; найдено М+Н: 411,2.

Пример 17. Получение рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилтио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенола.

Схема 17

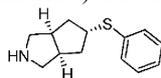


Стадия 1. Получение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(фенилтио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



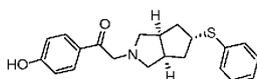
К смеси (3aR,5r,6aS)-бензил-5-((метилсульфонилокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (2,7 г, 7,954 ммоль) и карбоната калия (2,74 г, 19,88 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) при 0 °C добавляли бензотиол (1,22 мл, 11,93 ммоль). Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. За протеканием реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, слой промывали этилацетатом и объединенный фильтрат концентрировали и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 8% этилацетата в гексане, и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(фенилтио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (1,6 г, выход 56%) в виде бесцветного полужидкого вещества. Рассчитано (M+H): 354,48; найдено (M+H): 354,4.

Стадия 2. Получение (3aR,5s, 6aS)-5-(фенилтио)октагидроциклопента[с]пиррола



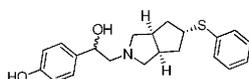
К раствору (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(фенилтио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (1,0 г, 2,82 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) в атмосфере азота при 0 °C добавляли триэтилборгидрид лития (1 М раствор в тетрагидрофуране, 1,49 г, 14,14 ммоль). Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию останавливали насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл×3), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и получали неочищенный продукт (3aR,5s,6aS)-5-(фенилтио)октагидроциклопента[с]пиррола (1,2 г, неочищенное вещество), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Рассчитано (M+H): 220,11; найдено (M+H): 220,3.

Стадия 3. Получение 1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилтио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанона



К раствору (3aR,5s,6aS)-5-(фенилтио)октагидроциклопента[с]пиррола (0,3 г, 1,36 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0 °C добавляли карбонат калия (0,47 г, 3,42 ммоль), затем добавляли 2-бром-1-(4-гидроксифенил)этанон (0,29 г, 1,36 ммоль). Полученной суспензии давали постепенно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью 10% метанола в дихлорметане, объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола в дихлорметане и повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонок: Zorbax XDB C18 (150×4,6 мм×3,5 мкм), подвижная фаза (A): 0,01% муравьиной кислоты в воде, подвижная фаза (B): ацетонитрил, скорость потока: 1,0 мл/мин, T/%B: 0/20, 10/70, 25/70, 27/20, 30/20) и получали искомое соединение 1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилтио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон (0,14 г, выход 29%) в виде бесцветного твердого вещества. Рассчитано (M+H): 354,48; найдено (M+H): 354,4.

Стадия 4. Получение рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилтио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенола

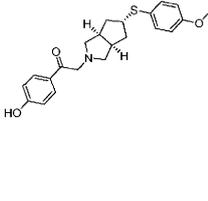
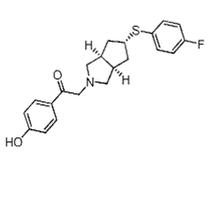
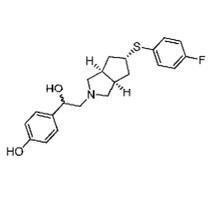
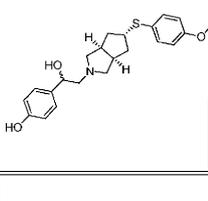
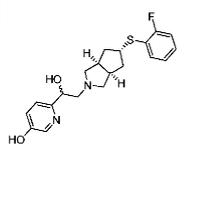


К раствору 1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилтио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанона (0,1 г, 0,28 ммоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли борогидрид натрия (0,21 г, 5,65 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл)

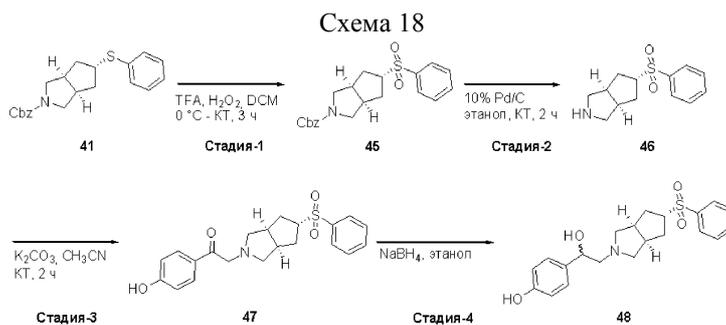
и концентрировали в вакууме. Водный остаток экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3), объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 4% метанола в дихлорметане и получали искомое соединение 4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилтио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол (0,045 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано (M+H): 356,49; найдено (M+1): 356,3.

Таблица 6

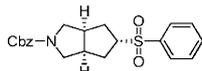
Приведенные ниже соединения получали по методике, описанной выше

Структура	Название по номенклатуре IUPAC	Рассчитано (M+H)	Найдено (M+H)	Время удерживания (мин)	Методика
	1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-метоксифенил)тио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	384,16	384,2	1,602	D
	2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенил)тио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксифенил)этанон	372,14	372,1	2,096	E
	рац-4-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-фторфенил)тио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксиэтил)фенол	374,15	374,1	1,975	A
	рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(4-метоксифенил)тио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	386,17	386,2	2,086	A
	лопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол				
	рац-6-(2-((3aR,5s,6aS)-5-(2-фторфенил)тио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-(4-гидроксиэтил)пиридин-3-ол	375,15	375,1	1,302	D

Пример 18. Получение рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенола.

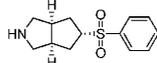


Стадия 1. Получение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата



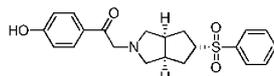
К смеси (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(фенилтио)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,7 г, 1,98 ммоль), трифторуксусной кислоты (5 мл) и дихлорметана (5 мл) при 0°C добавляли пероксид водорода (1,12 мл, 9,95 ммоль, 35%-ный водный раствор). Реакционной смеси давали нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. За протеканием реакции следили с помощью TLC. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и нейтрализовывали насыщенным раствором бикарбоната натрия до pH 7. Смесь экстрагировали дихлорметаном (150 мл×3), объединенный органический слой промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 35% этилацетата в гексане, и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат (0,63 г, выход 83%) в виде бесцветного полужидкого вещества. Рассчитано (M+N): 386,53; найдено (M+N): 386,1.

Стадия 2. Получение (3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)октагидроциклопента[с]пиррола



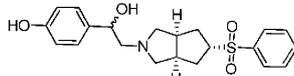
При перемешивании к раствору (3aR,5s,6aS)-бензил-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилата (0,38 г, 0,98 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 10% Pd/C (0,1 г) в атмосфере азота. Реакционную смесь гидрировали водородом из баллона и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции смесь фильтровали через целит и слой промывали метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и получали искомое соединение (3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)октагидроциклопента[с]пиррол (0,22 г, неочищенное вещество) в виде бесцветного смолообразного вещества. Рассчитано (M+N): 252,1; найдено (M+N): 252,2.

Стадия 3. Получение 1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанона



К раствору (3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)октагидроциклопента[с]пиррола (0,21 г, 0,83 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (0,28 г, 2,08 ммоль), затем добавляли 2-бром-1-(4-гидроксифенил)этанон (0,18 г, 0,835 ммоль). Полученной суспензии давали постепенно нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и промывали с помощью 10% метанола в дихлорметане. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 10% метанола в дихлорметане и повторно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ; (колонокка: Zorbax XDB C18 (150×4,6 мм×3,5 мкм), подвижная фаза (A): 0,01% муравьиной кислоты, подвижная фаза (B): ацетонитрил, скорость потока: 1,0 мл/мин, T/%B: 0/20, 10/70, 25/70, 27/20, 30/20) и получали искомое соединение 1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон (0,14 г, выход 43%) в виде бесцветного твердого вещества. Рассчитано (M+N): 386,13; найдено (M+N): 386,1.

Стадия 4. Получение рац-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенола

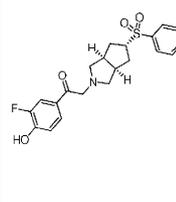
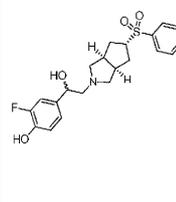


К раствору 1-(4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанона (0,15 г, 0,39 ммоль) в этаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляли боргидрид натрия (0,29 г, 7,78 ммоль) и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой

(25 мл) и концентрировали в вакууме. Водный остаток экстрагировали дихлорметаном (50 мл×3), объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме и получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с использованием 7% метанола в дихлорметане и получали искомое соединение 4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол (0,042 г, выход 28%) в виде белого твердого вещества. Рассчитано (M+N): 388,15; найдено (M+N): 388,4.

Таблица 7

Приведенные ниже соединения получали по методике, описанной выше

Структура	Название по номенклатуре IUPAC	Рассчитано (M+N)	Найдено (M+N)	Время удерживания (мин)	Методика
	1-(3-фтор-4-гидроксифенил)-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этанон	404,13	404,1	1,795	A
	рац-2-фтор-4-(1-гидрокси-2-((3aR,5s,6aS)-5-(фенилсульфонил)гексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)фенол	406,14	406,1	4,11	C

Пример 19. Исследования с помощью клеток.

Клеточная культура и использование планшетов.

Клетки HEK293, экспрессирующие NR1/NR2B (Chantest, Cleveland, OH), выращивали до слияния, равного 70-80%, в виде адгезивного монослоя в стандартных культуральных планшетах для клеточных культур при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в соответствии с инструкциями поставщика. Экспрессирование индуцировали путем инкубации с 0,3-0,4 мкг/мл тетрациклина в присутствии 4 мМ ARL-15896 в течение 18-24 ч при таких же условиях выращивания, затем переносили в камеру при 30°C еще на 3-5 ч.

После индуцирования культуральную клеточную среду удаляли и клетки один раз промывали не содержащим Ca<sup>2+</sup> и Mg<sup>2+</sup> забуференным фосфатом физиологическим раствором Dulbecco. Затем клетки удаляли из планшета с использованием TrypLE™ Express (Life Technologies) в соответствии с инструкциями изготовителя и собирали в пробирки для центрифуги объемом 50 мл. После двух промывок с помощью не содержащего Ca<sup>2+</sup>/Mg<sup>2+</sup> HBSS с добавлением 20 мМ HEPES (NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>) клетки подсчитывали и с помощью красителя трипанового синего определяли жизнеспособность. Для введения в клетки чувствительного по отношению к Ca<sup>2+</sup> красителя их повторно суспендировали в fluo-8 с добавлением компонента B (AAT Bioquest Products), разбавленном в NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>, и инкубировали в течение 15 мин при 37°C, затем в течение 30 мин при комнатной температуре (в темноте). Затем клетки промывали и повторно суспендировали в NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> для удаления внеклеточного красителя и помещали в 384-луночные планшеты (Falcon, без покрытия) по 20000-30000 клеток/луночка при конечном объеме, равном 25 мкл/луночка.

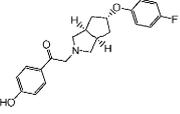
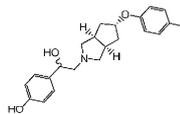
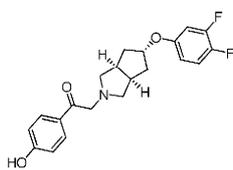
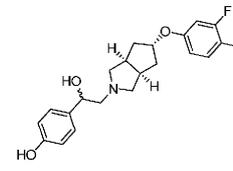
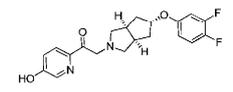
Исследование FDSS.

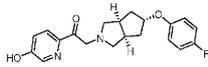
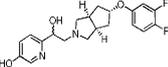
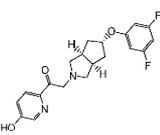
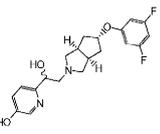
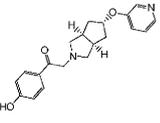
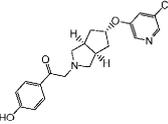
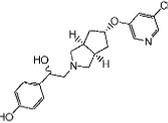
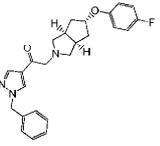
В каждую лунку планшета добавляли 10 мкл исследуемого соединения, контроля (MK801) или буфера NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> при разных концентрациях и получали конечные концентрации, равные 0,001, 0,003, 0,010, 0,030, 0,100, 0,300, 1,000, 3,000, 10,000 или 30,000 мкМ при конечной концентрации DMSO, равной 0,1%. После предварительной инкубации в течение 10 мин в темноте планшеты помещали в Hamamatsu FDSS 6000. После получения исходных флуоресцентных изображений в каждую лунку добавляли 3 мкМ глутамата, 3 мкМ глицина и 1 мМ Ca<sup>2+</sup> в буфере NH<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> и Ca<sup>2+</sup> регистрировали в течение 3 мин. Данные обрабатывали путем вычисления отношения интенсивностей флуоресценции в конце получения данных в исходным интенсивностям и оценивали степень ингибирования притока Ca<sup>2+</sup> по сравнению с наблюдавшимся в MK801.

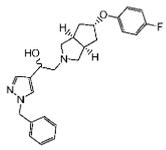
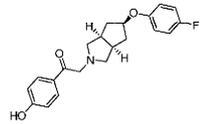
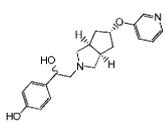
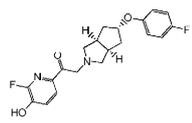
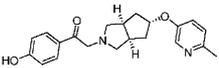
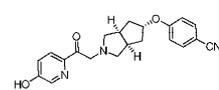
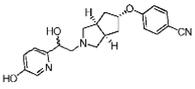
В приведенной ниже табл. 8 приведены данные по активности каждого соединения в соответствии со следующими обозначениями: "++++" указывает на ингибирование при концентрации раскрытого соединения <100 нМ; "+++" указывает на ингибирование при концентрации, равной от 100 нМ до 1 мкМ; "++" указывает на ингибирование при концентрации, равной от 1 до 10 мкМ; и "+" указывает на ингибирование при концентрации >10 мкМ.

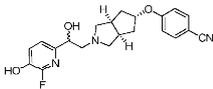
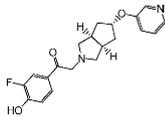
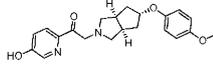
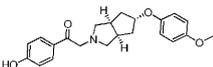
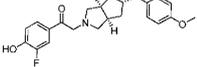
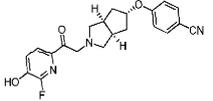
Таблица 8

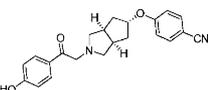
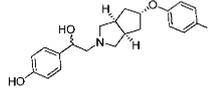
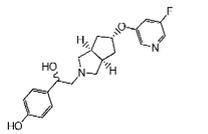
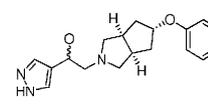
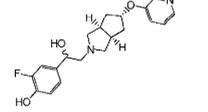
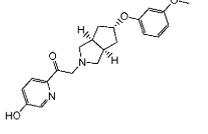
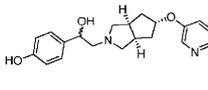
## Исследование NR2B NAM

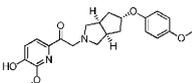
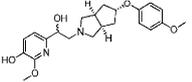
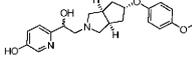
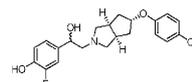
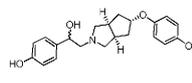
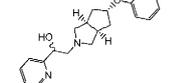
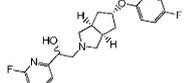
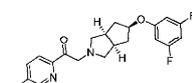
Структура	NR2B NAM IC <sub>50</sub> (M)	Категория активности
	4,70E-08	++++
	1,30E-08	++++
	6,16E-08	++++
	1,40E-08	++++
	1,26E-06	++

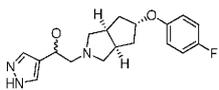
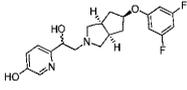
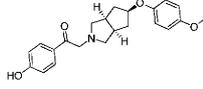
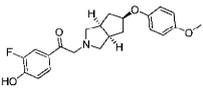
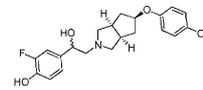
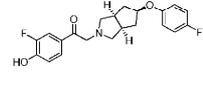
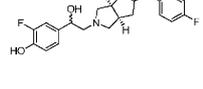
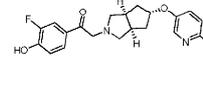
	6,99E-07	+++
	1,78E-08	++++
	1,00E-05	+
	5,83E-08	++++
	8,15E-08	++++
	2,53E-07	+++
	4,93E-07	+++
	1,00E-05	+

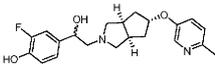
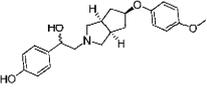
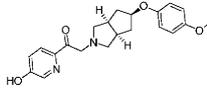
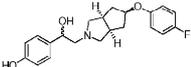
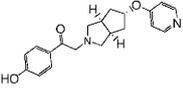
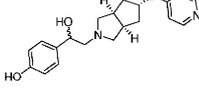
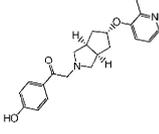
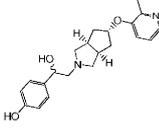
	1,00E-05	+
	5,34E-08	++++
	9,46E-08	++++
	1,00E-05	+
	8,45E-08	++++
	1,00E-05	+
	1,80E-08	++++

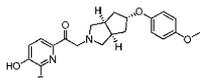
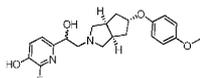
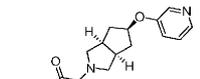
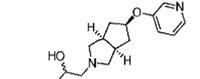
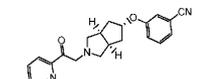
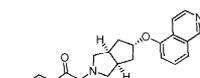
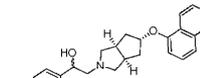
	3, 67E-07	+++
	4, 34E-07	+++
	1, 00E-05	+
	4, 64E-08	++++
	1, 02E-07	+++
	1, 00E-05	+

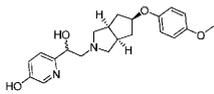
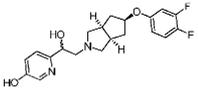
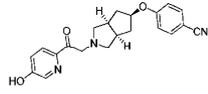
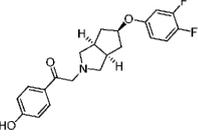
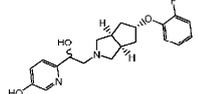
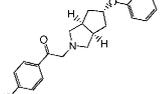
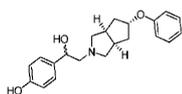
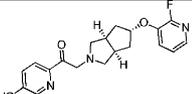
	6,82E-08	++++
	4,74E-08	++++
	2,67E-07	+++
	4,89E-06	++
	5,21E-08	++++
	1,00E-05	+
	1,40E-07	+++

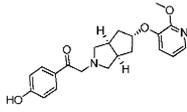
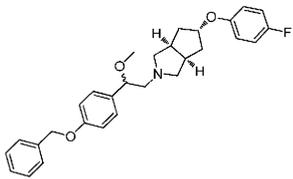
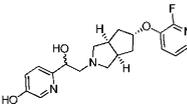
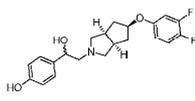
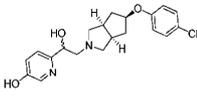
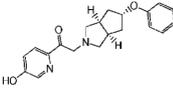
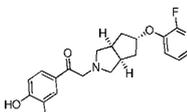
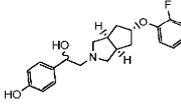
	1,00E-05	+
	1,33E-06	++
	6,58E-08	++++
	4,15E-08	++++
	5,16E-08	++++
	7,07E-08	++++
	3,02E-08	++++
	1,00E-05	+

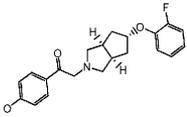
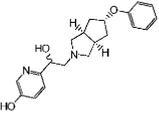
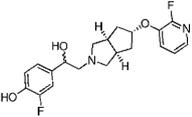
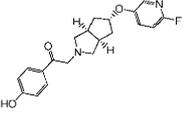
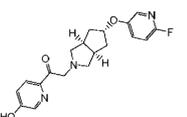
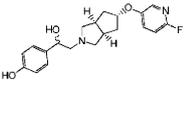
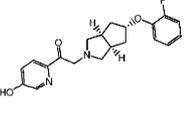
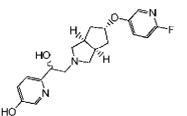
	1,98E-06	++
	2,92E-06	++
	5,73E-08	++++
	2,50E-07	+++
	8,39E-08	++++
	5,32E-08	++++
	3,05E-08	++++
	2,37E-06	++

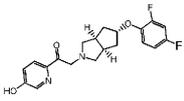
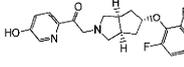
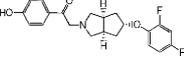
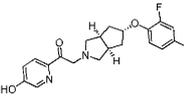
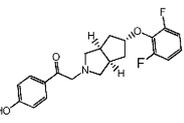
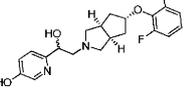
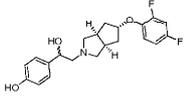
	9,00E-08	++++
	1,12E-07	+++
	7,10E-06	++
	1,78E-08	++++
	2,78E-06	++
	4,47E-06	++
	1,34E-07	+++
	1,88E-07	+++

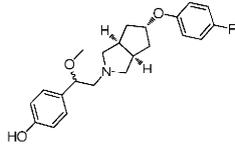
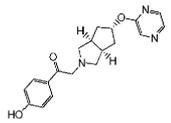
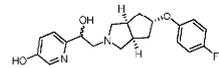
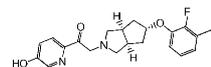
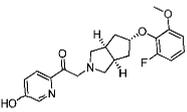
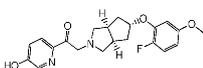
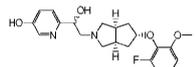
	1,00E-05	+
	3,29E-06	++
	5,22E-06	++
	8,00E-06	++
	1,00E-05	+
	4,09E-07	+++
	1,91E-07	+++

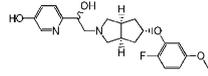
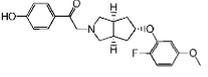
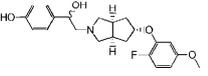
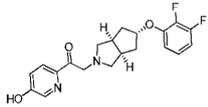
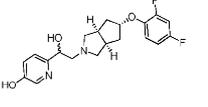
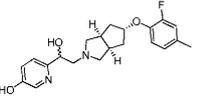
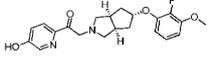
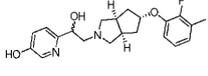
	4,40E-07	+++
	3,76E-08	++++
	1,00E-05	+
	6,86E-08	++++
	6,20E-09	++++
	1,07E-08	++++
	5,96E-09	++++
	1,00E-05	+

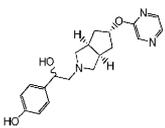
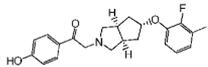
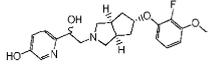
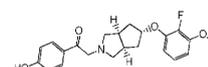
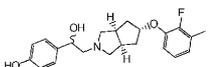
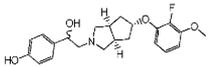
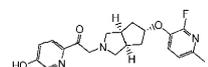
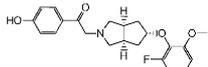
	1,00E-05	+
	1,00E-05	+
	2,09E-08	++++
	8,07E-08	++++
	1,00E-05	+
	6,24E-06	++
	1,00E-05	+
	4,44E-09	++++

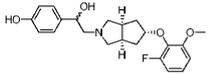
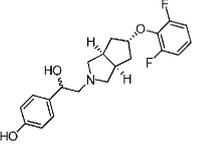
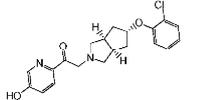
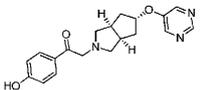
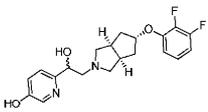
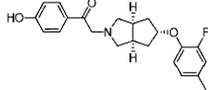
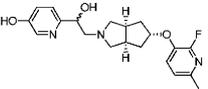
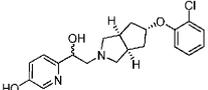
	1,68E-08	++++
	5,72E-09	++++
	2,17E-08	++++
	5,52E-08	++++
	1,00E-05	+
	7,41E-08	++++
	2,19E-07	+++
	1,12E-07	+++

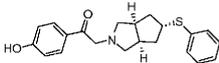
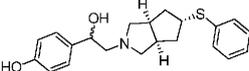
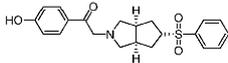
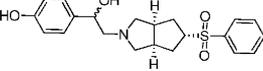
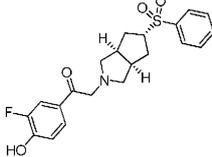
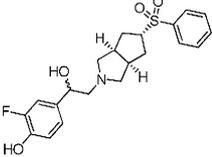
	1,15E-06	++
	1,08E-06	++
	4,11E-08	++++
	2,25E-07	+++
	2,93E-08	++++
	9,60E-09	++++
	8,62E-09	++++

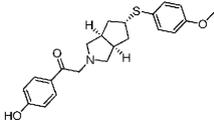
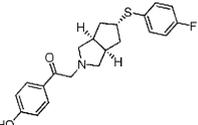
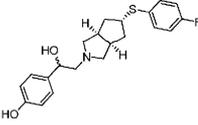
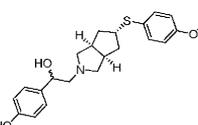
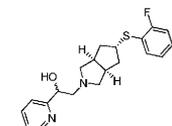
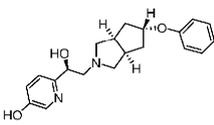
	1,39E-07	+++
	1,49E-07	+++
	4,41E-09	++++
	4,35E-07	+++
	1,00E-05	+
	1,00E-05	+
	1,63E-07	+++

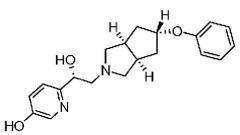
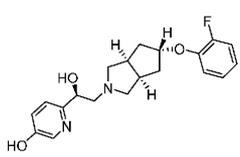
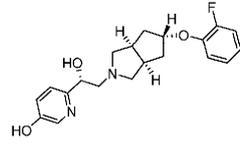
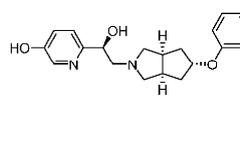
	5,47E-07	+++
	6,31E-07	+++
	5,69E-07	+++
	3,08E-07	+++
	6,81E-09	++++
	1,44E-08	++++
	3,78E-06	++
	2,34E-08	++++

	2,43E-07	+++
	1,77E-07	+++
	5,08E-08	++++
	1,17E-07	+++
	7,26E-08	++++
	7,77E-08	++++
	1,00E-05	+
	4,66E-07	+++

	2,49E-07	+++
	2,63E-08	++++
	1,66E-06	++
	1,04E-06	++
	8,78E-09	++++
	2,10E-07	+++
	6,02E-08	++++
	3,80E-08	++++

	2,67E-08	++++
	9,36E-09	++++
	3,50E-06	++
	4,37E-06	++
	1,00E-05	+
	1,00E-05	+

	2,30E-07	+++
	7,40E-08	++++
	1,92E-08	++++
	1,13E-07	+++
	2,06E-08	++++
	5,25E-09	++++

	5,24E-09	++++
	8,30E-09	++++
	8,50E-09	++++
	2,00E-08	++++

Пример 20. Исследование оттока PGP.

PGP является белком, находящимся на гематоэнцефалическом барьере, и его субстраты подвергаются оттоку от барьера, тем самым ограничивая его распределение или разделение в центральной нервной системе.

Клетки MDCK, трансфицированные с помощью MDR1 (MDCK-MDR1), высевали в планшеты Costar с проницаемой подложкой при плотности, равной примерно 260000 клеток/см<sup>2</sup>, и через 4 дня монослой были готовы для использования в эксперименте. Соединения, растворенные при концентрации, равной 10 мМ, в 100% DMSO для экспериментов разбавляли, готовили в буфере для переноса (сбалансированный солевой раствор Хенка, 0,02% бычьего сывороточного альбумина, 10 мМ HEPES, pH 7,4). Соединения исследовали при концентрации, равной 10 мкМ, и трижды независимо исследовали в двух направлениях (от апикального до базального и от базального до апикального). До проведения эксперимента клетки трижды промывали в буфере для переноса. Исследования оттока монослоя проводили при 37°C в течение 120 мин. Маркеры для целостности мембраны (бестатин) и оттока (хинидин) включали во все эксперименты. Экспериментальные образцы и внутренний стандарт (глибурид) центрифугировали в течение 10 мин при 4000 об/мин при 4°C. Затем образцы анализировали с помощью масс-спектрометрии с использованием системы RapidFire High-throughput MS (Agilent RapidFire вместе с масс-спектрометром Sciex ABI4000). Кажущуюся проницаемость ( $P_{app}$ ) рассчитывали по уравнению  $P_{app} = V_r / AC_0 \times (C_r / t)$ , в котором A означает площадь поверхности мембраны,  $C_0$  означает концентрацию донорного лекарственного средства в момент времени  $t=0$ , и  $C_r$  означает концентрацию приемника в отделении в момент времени (t) 120 мин. Если по данным исследования отношение значения показателя Паппа в направлении от базального до апикального к значению показателя Паппа в направлении от апикального до базального больше 2 (например,  $P_{appB \rightarrow A} / P_{appA \rightarrow B} > 2$ ), то молекула считается субстратом для MDR1 (PGP).

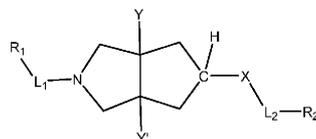
Некоторые соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, слабо влияют на отток PGP и легко подвергаются распределению через гематоэнцефалический барьер.

Эквиваленты.

Специалистам в данной области техники должны быть понятны или они при использовании только стандартных исследований должны быть способны определить многочисленные эквиваленты конкретных вариантов осуществления, специально описанных в настоящем изобретении. Такие эквиваленты входят в объем приведенной ниже формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы I



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

$L_1$  означает линейный или разветвленный  $C_1$ - $C_5$ -алкил, замещенный OH;

каждый  $R_{10}$  и  $R_{10}'$  независимо выбран из группы, включающей H;  $C_1$ - $C_6$ -алкил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH, O- $C_1$ - $C_3$ -алкил,  $OPO_3^{-2}M_2$ ,  $OP(O)(OH)_2$ ,  $OC(O)C_1$ - $C_6$ -алкил и  $OC(O)O$ - $C_1$ - $C_6$ -алкил, где M означает катион одновалентного металла; и  $C_3$ - $C_{18}$ -циклоалкил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH и O- $C_1$ - $C_5$ -алкил, при условии, что любому атому углерода присоединен не более чем один атом кислорода; или  $R_{10}$  и  $R_{10}'$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовать гетероцикл;

$R_1$  означает  $C_3$ - $C_{18}$ -циклоалкил, арил или гетероарил, любой из которых незамещен или замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH, CN, галоген, - $C_1$ - $C_6$ -алкиларил, -O- $C_1$ - $C_6$ -алкиларил, O- $R_{10}$ ,  $OPO_3^{-2}M_2$ ,  $OP(O)(OH)_2$ , SH, S- $R_{10}$ ,  $C_1$ - $C_5$ -алкил, разветвленный  $C_1$ - $C_6$ -алкил,  $NH_2$ ,  $NHR_{10}$ ,  $NHS(O)_2R_{10}$ ,  $N(R_{10})(NR_{10}')$  и  $NHCOR_{10}$ , где M означает катион одновалентного металла;

X выбран из группы, включающей O, S, -S(O)- и -S(O)<sub>2</sub>-;

Y и Y' независимо означают H, галоген или  $C_1$ - $C_5$ -алкил;

$L_2$  означает связь,

$R_2$  означает фенил, незамещенный или замещенный одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей галоген, OH,  $OR_{10}$ , CN,  $NH_2$ ,  $NHR_{10}$ ,  $N(R_{10})(R_{10}')$ , SH,  $SR_{10}$ ,  $SOR_{10}$ ,  $SO_2R_{10}$ ,  $SO_2NHR_{10}$ ,  $SO_2N(R_{10})(R_{10}')$ ,  $CONH_2$ ,  $CONR_{10}$  и  $CON(R_{10})(R_{10}')$ ; и

где термин "арил" означает циклические, ароматические углеводородные группы, которые содержат от 1 до 2 ароматических кольца;

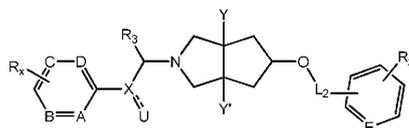
термин "гетероарил" означает моноциклический, бициклический или полициклический ароматический радикал, содержащий от 5 до 10 кольцевых атомов и содержащий один или большее количество кольцевых гетероатомов, выбранных из группы, включающей N, O или S, оставшимися кольцевыми атомами являются C.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором X означает O.

3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором  $R_1$  означает арил или гетероарил, каждый из которых замещен одним или большим количеством заместителей, выбранных из группы, включающей OH, галоген,  $OR_{10}$ , SH,  $SR_{10}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR_{10}$  и  $NHCOR_{10}$ .

4. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, в котором Y и Y' означают водород.

#### 5. Соединение формулы Ia



(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль, в котором

A, B, C, D и E независимо означают N или  $CR_x$ ;

----- означает необязательную двойную связь;

X означает CH или C;

U означает OH или O;

Y и Y' независимо означают H, галоген или  $C_1$ - $C_6$ -алкил;

$R_3$  означает H;

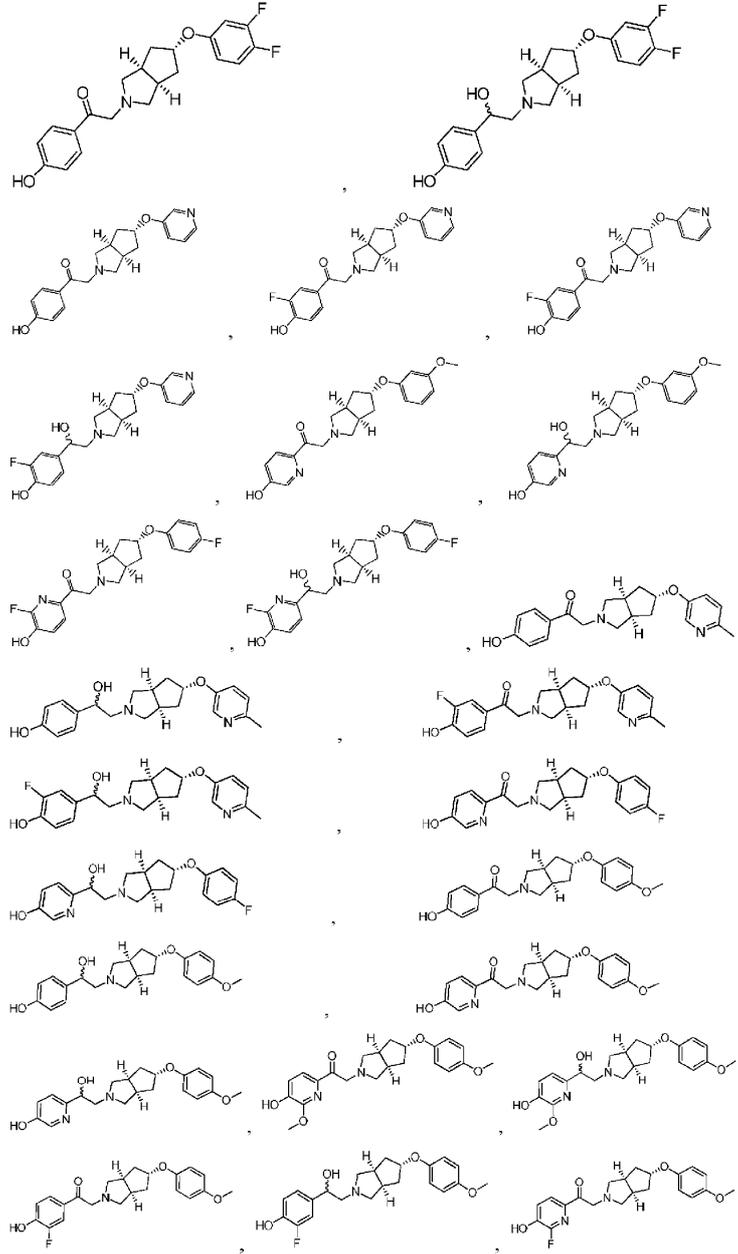
каждый  $R_x$  независимо означает H,  $C_1$ - $C_6$ -алкил, галоген, -OH, - $NHS(O)_2R_{10}$  или -O- $C_1$ - $C_6$ -алкил;

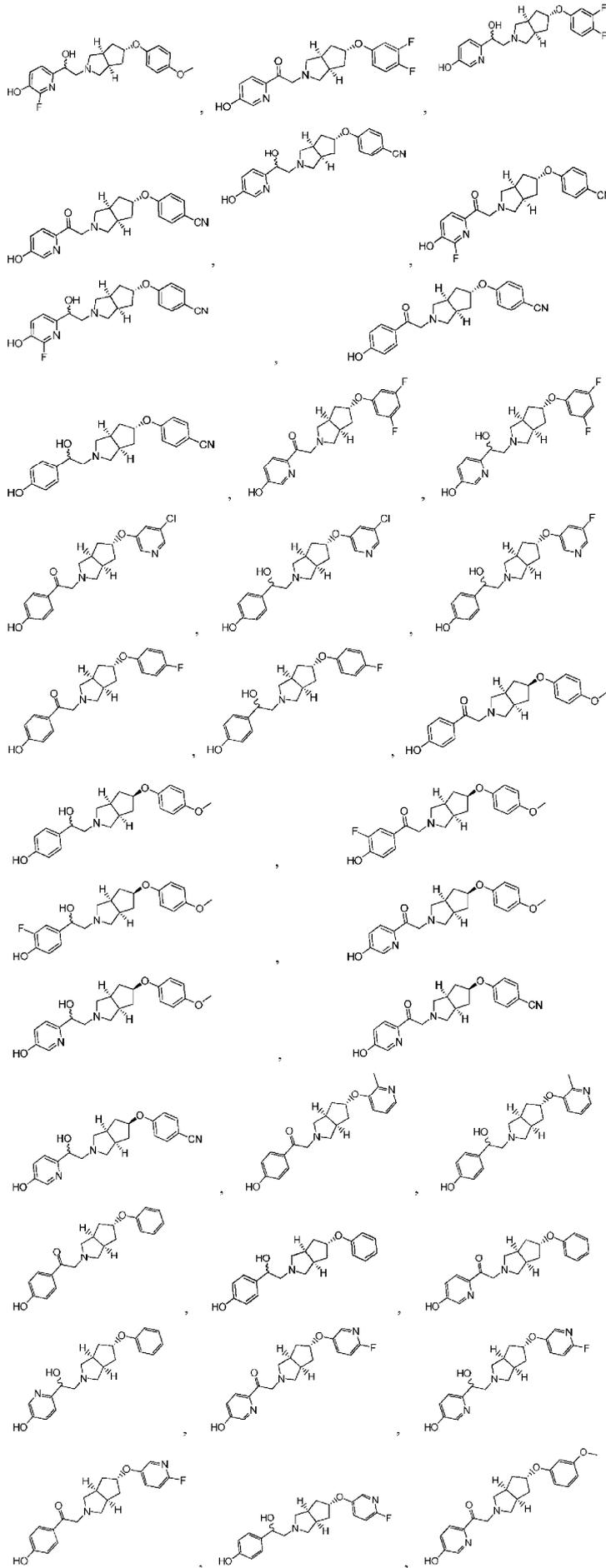
$R_{10}$  независимо выбран из группы, состоящей из H,  $C_1$ - $C_6$ -алкила, незамещенного или замещенного

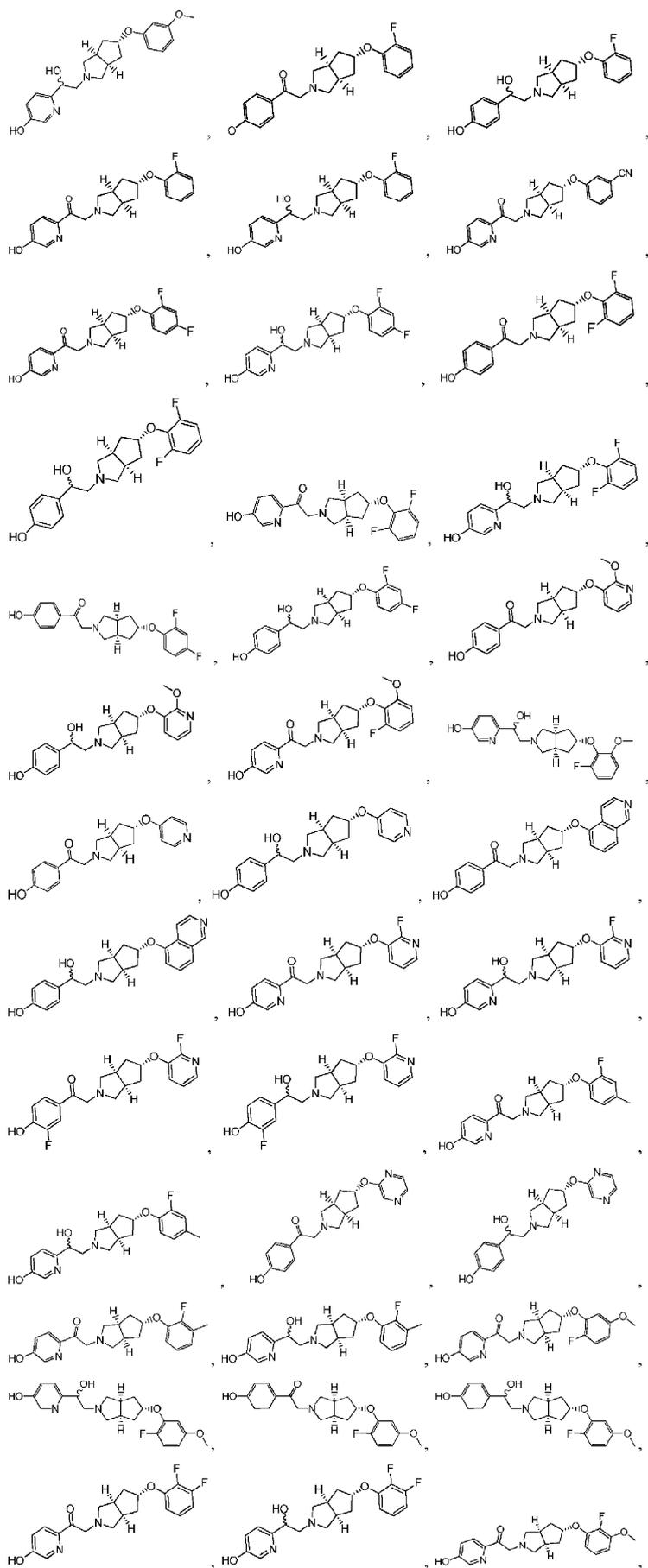
одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкила, OPO<sub>3</sub><sup>-2</sup>M<sub>2</sub>, OP(O)(OH)<sub>2</sub>, OS(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и OS(O)O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, где M означает одновалентный катион металла; и C<sub>3</sub>-C<sub>18</sub>циклоалкила, незамещенного или замещенного одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из OH и O-C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алкила, при условии, что к любому атому углерода присоединен не более чем один атом кислорода; и

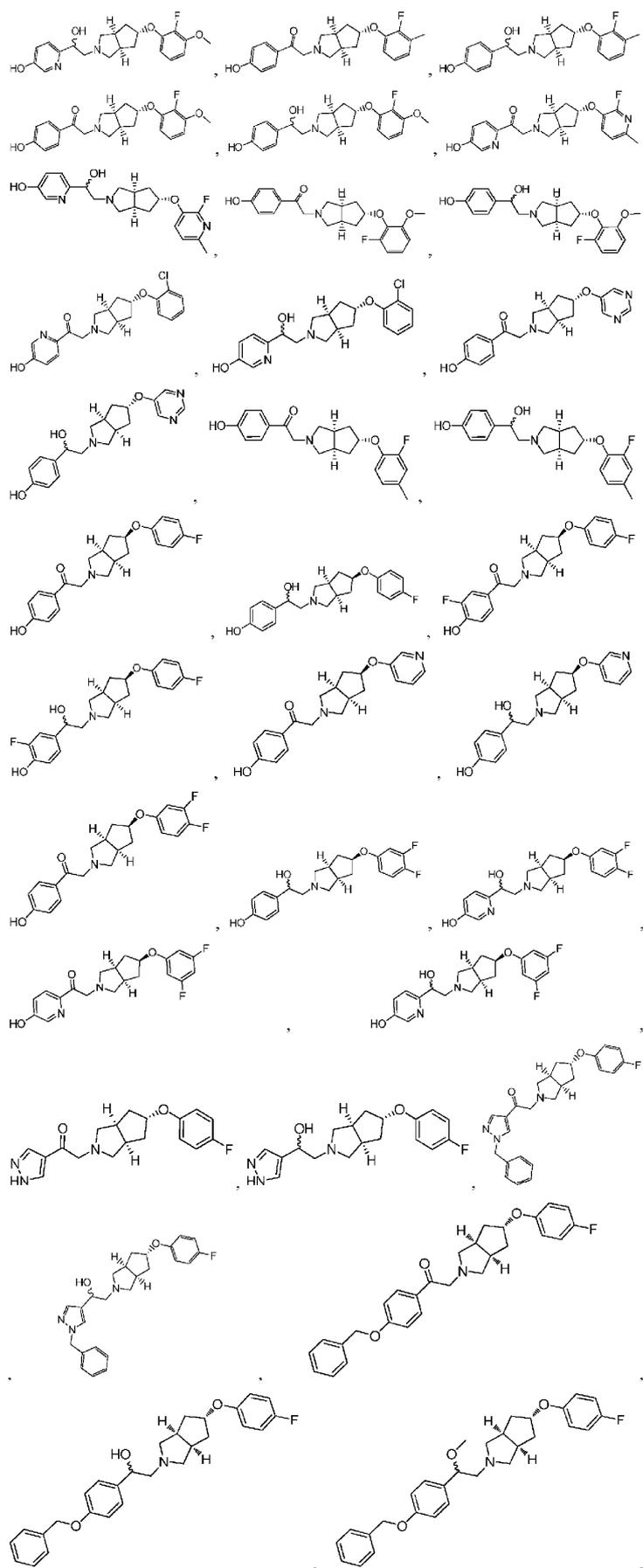
L<sub>2</sub> означает связь или (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, где n равно 1 или 2.

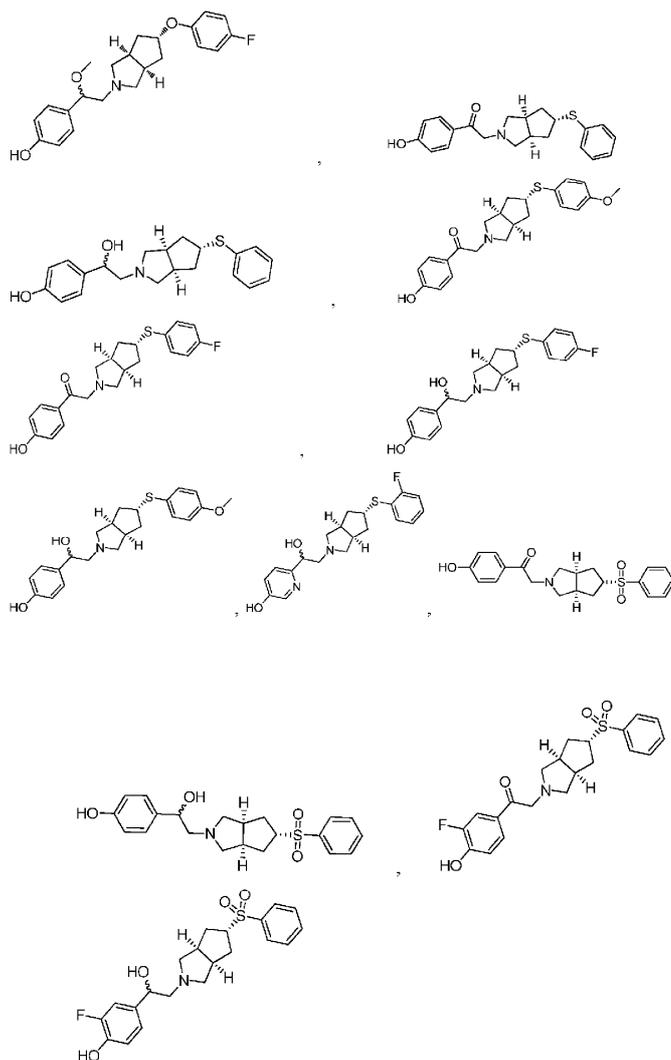
6. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы, включающей











7. Фармацевтическая композиция для модуляции рецепторов NR2B, содержащая эффективное количество соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

8. Способ лечения неврологического заболевания, аномальной функции головного мозга и/или эмоционального нарушения, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Способ по п.8, в котором неврологическое заболевание представляет собой болезнь Паркинсона.

10. Способ по п.8, в котором эмоциональное нарушение выбрано из группы, включающей биполярное расстройство, обсессивно-компульсивное нарушение, посттравматическое стрессовое нарушение или тревогу.

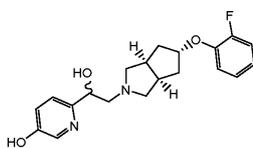
11. Способ по п.8, в котором эмоциональным нарушением является большая депрессия или депрессия.

12. Способ по п.8, в котором эмоциональным нарушением является стойкая или резистентная по отношению к лечению депрессия.

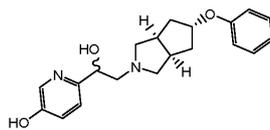
13. Способ модуляции рецепторов NR2B у субъекта, включающий введение нуждающемуся в нем субъекту эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Способ по п.10, где биполярное расстройство представляет собой биполярную депрессию.

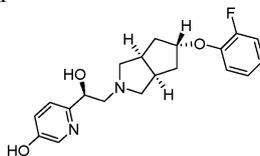
15. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой



16. Соединение по п.6 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение представляет собой

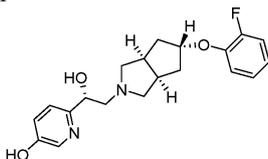


17. Соединение следующей структуры:



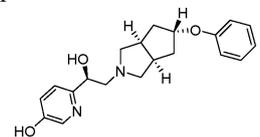
или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение следующей структуры:



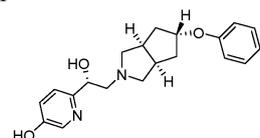
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение следующей структуры:



или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Фармацевтическая композиция по п.7, содержащая эффективное количество соединения по п.5 или его фармацевтически приемлемую соль.

22. Фармацевтическая композиция по п.7, содержащая эффективное количество соединения по п.6 или его фармацевтически приемлемую соль.

23. Фармацевтическая композиция по п.7, содержащая эффективное количество соединения по п.17 или его фармацевтически приемлемую соль.

24. Фармацевтическая композиция по п.7, содержащая эффективное количество соединения по п.18 или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Фармацевтическая композиция по п.7, содержащая эффективное количество соединения по п.19 или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Фармацевтическая композиция по п.7, содержащая эффективное количество соединения по п.20 или его фармацевтически приемлемую соль.

