

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037370**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.19

(21) Номер заявки
201891229

(22) Дата подачи заявки
2016.11.22

(51) Int. Cl. **A61K 31/5377** (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4706 (2006.01)

(54) eIF4A-ИНГИБИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СВЯЗАННЫЕ С НИМИ СПОСОБЫ

(31) **62/259,828; 62/334,149**

(32) **2015.11.25; 2016.05.10**

(33) **US**

(43) **2018.12.28**

(86) **PCT/US2016/063353**

(87) **WO 2017/091585 2017.06.01**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭФФЕКТОР ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
**Эрнст Джастин Т., Райх Зигфрид Х.,
Шпренгелер Пол А., Тран Чинх,
Пакард Гаррик Кеннет, Сян Алан
Синь, Нилевски Кристиан, Мичелз
Теодор (US)**

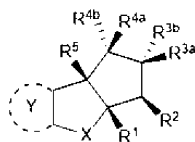
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) "Pubchem CID 11691869" Date Created: 26 October 2006 (26.10.2006) Date Accessed: 20 March 2017 (20.03.2017); pg. 3, compound listed

Mi et al. "Rocaglaol Induces Apoptosis and Cell Cycle Arrest in LNCaP Cells" Anticancer Research, March 2006, vol. 26, pg. 947-952; pg. 948, figure 1

"Pubchem CID 82405096" Date Created: 20 October 2014 (20.10.2014) Date Accessed: 20 March 2017 (20.03.2017); pg. 3, compound listed
US-B2-8404088

(57) Изобретение относится к синтезу, фармацевтически приемлемым составам и применению соединений в соответствии с формулой (I) или их стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. Для соединений формулы (I) X, Y, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b} и R⁵ имеют значения, определенные в описании. Соединения формулы (I) по изобретению являются ингибиторами eIF4A и находят использование в любом числе терапевтических применений, включая, но не ограничиваясь ими, лечение воспаления и различных раковых образований.



(I)

B1

037370

037370

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение в целом относится к соединениям, имеющим активность ингибиторов фактора инициации эукариот 4А (eIF4A), такого как eIF4AI и eIF4AII, а также к связанным с ними композициям и способам применения соединений по изобретению в качестве терапевтических агентов для лечения eIF4A-зависимых заболеваний, включая лечение рака.

Уровень техники

Трансляция является процессом, где последовательность мРНК направляет синтез специфического белка. Трансляция большей части клеточной мРНК и особенно тех, которые содержат высокоструктурированные 5'-UTRs или элемент IRES, зависит от формирования функционального комплекса eIF4F (фактор инициации эукариот 4F), состоящего из eIF4A, eIF4E и eIF4G. A. Marintchev et al., *Cell*, 2009; 136, 447-460. Эти белки eIF4 участвуют в фазе инициации трансляции и помогают катализировать рекрутирование мРНК в 40S субъединицу рибосомы для формирования комплекса инициации 48S. eIF4F распознает структуру кэпа на 5'-концах мРНК через eIF4E, раскручивает вторичную структуру 5'-UTR областей посредством геликазной активности eIF4A и связывается с комплексом 43S через взаимодействия между eIF4G и eIF3. A. Parsyan et al., *Nature Reviews, Molecular Cell Biology*, 2011; 12, 235-245.

Фактор инициации трансляции eIF4A является членом семейства "DEAD box" АТФ-зависимых геликаз, действующим как РНК-зависимая АТФ-аза и АТФ-зависимая РНК-геликаза для облегчения связывания мРНК с рибосомой как часть комплекса eIF4F. eIF4A состоит из двух различных областей, связанных через короткий линкер, которые обе требуются для функционирования.

Ферментативная активность eIF4A стимулируется формированием стабильного комплекса с eIF4G. Геликазная активность eIF4A одного или как часть комплекса eIF4F увеличивается через транзитное взаимодействие с eIF4B. eIF4A существует как свободная форма (eIF4Af) и как субъединица eIF4F (eIF4Ac), и, как считается, циклизуется через комплекс eIF4F во время инициации. Будучи связанным в комплексе eIF4F, eIF4Ac в ~20 раз более эффективен как РНК-геликаза, чем индивидуально, что приводит к предположению, что eIF4Ac является функциональной геликазой для инициации трансляции. Геликазная активность eIF4F (через eIF4Ac), как считается, раскручивает локальную вторичную структуру в 5'UTR мРНК для облегчения кэп-зависимого рекрутирования рибосомы. См., например, U. Harms et al., *Nucleic Acids Research*, 2014; 1-12; A. Andreou et al., *RNA Biology*, 2013; 10, 19-32.

Существует три члена семейства eIF4A: eIF4AI, eIF4AII и eIF4AIII. eIF4AI и eIF4AII показывают 90-95% сходства на уровне аминокислот, участвуют в трансляции и важны для роста и развития. В дополнение к ее роли в инициации трансляции изоформа eIF4AII также участвует в микроРНК-опосредованном выключении мРНК. eIF4AIII на 65% подобен другим двум изоформам и участвует в нонсенс-опосредованном разрушении. Все три изоформы eIF4A являются членами предполагаемого семейства РНК-геликазных белков DEAD-box, которые характеризуются семью высококонсервативными мотивами последовательности аминокислот, участвующими в ремоделировании РНК. Эти белки участвуют в фактически всех аспектах клеточного метаболизма РНК, включая биогенетику рибосомы, сплайсинг, трансляцию и дегенерацию мРНК.

eIF4A селективно регулирует трансляцию субпопуляции мРНК. Эта селективность является результатом структурных элементов и мотивов распознавания последовательности, найденных в 5'-UTR мРНК. Ингибирование трансляции может также регулироваться апоптозом супрессора опухоли 4 (PDCD4). PDCD4 является отрицательным регулятором трансляции, связывающим и секвестрирующим eIF4A. Ассоциация PDCD4 с eIF4A вызывает конформационное изменение, препятствующее тому, чтобы eIF4G связывался с eIF4A, ингибируя инициацию трансляции. C. Suzuki et al., *PNAS*, 2008; 105, 3274-3279.

Регуляция трансляции является все более и более важной областью, поскольку находит применения в широком диапазоне заболеваний. Инициация трансляции является ограничивающей скоростью и зависит от факторов инициации эукариот. Альтерации экспрессии eIF4A или факторов (т.е. eIF4E, eIF4B и PDCD4), которые изменяют его активность, наблюдались во многих случаях рака. eIF4E является известным онкогеном, регулирующим трансляцию онкогенных мРНК с длинными или структурированными 5'-UTR. Суперэкспрессия eIF4A, eIF4E и eIF4B связана с неблагоприятным прогнозом в показателях заболеваний, включая лимфому, рак легкого, толстой кишки, печени, яичника и молочной железы. Сниженная экспрессия PDCD4 связана с развитием и прогрессией нескольких типов рака, включая рак легкого, толстой кишки и печени. Высокие уровни PDCD4 связаны с хорошими результатами в некоторых типах рака молочной железы. См. M. Bhat, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2014; 14 261-278; A. Modelska et al., *Cell. Death and Disease*, 2015; 6, e1603.

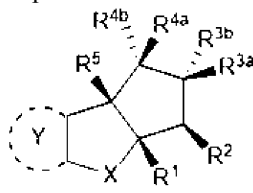
Соответственно, хотя в этой области были сделаны определенные успехи, сохраняется значительная потребность в соединениях, специфично ингибирующих активность eIF4A, особенно относительно роли eIF4A в регуляции путей рака, а также в связанных с ними композициях и способах. Настоящее изобретение восполняет эту потребность и обеспечивает другие связанные преимущества.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям, ингибирующим или модулирующим активность eIF4A, а также к стереоизомерам, таутомерам и фармацевтически приемлемым солям таких соединений. Настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым композициям, содержащим

такие соединения, и к связанным способам лечения состояний, которые могут получать пользу из ингибирования eIF4A, таких как рак.

В одном варианте осуществления изобретение относится к соединениям согласно формуле (I)



или к их стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемым солям, в которой

X обозначает CR^6R^7 , O, S, NH, $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $\text{C}(\text{O})$, $\text{C}=\text{CR}^6\text{R}^7$, $\text{N}(\text{CO})\text{R}^8$, $\text{S}(\text{O})$ или $\text{S}(\text{O})_2$;

Y обозначает 5-членный гетероарил или 6-членный арил или гетероарил;

R^1 и R^2 независимо обозначают арил, гетероцикл, гетероарил или циклоалкил;

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} независимо обозначают H, галоген, CN, $\text{C}_1\text{-C}_8$ (алкил), $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенил, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинил, OR^9 , NHR^9 , NR^9R^9 , $[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] OR^9 , $[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] NHR^9 , $[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] NR^9R^9 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{C}(\text{O})[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] NHR^9 , $\text{C}(\text{O})[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] NR^9R^9 , CO_2R^9 , $\text{C}(\text{S})\text{NHR}^9$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^9$, SR^9 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, SO_2R^9 , SO_2NHR^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NH}(\text{CO})\text{R}^8$, $\text{NR}^9(\text{CO})\text{R}^8$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^9$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9(\text{CO})\text{NHR}^9$, $\text{NR}^9(\text{CO})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^9)$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)(\text{OR}^9)$, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл;

R^{3a} и R^{3b} и R^{4a} и R^{4b} независимо вместе образуют оксо или алкенил или гетероциклическое или циклоалкильное кольцо; или

R^{3a} и R^{4a} , R^{3b} и R^{4b} или R^{4a} и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое или циклоалкильное кольцо; или

R^2 и R^{3a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют бициклическую кольцевую систему;

R^5 обозначает H, галоген, OH, CN, N_3 , SR^9 , $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинил, $\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил или гетероарил;

R^6 и R^7 независимо обозначают H, CN, галоген, OR^9 , SR^9 , $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $\text{NH}(\text{R}^9)$ или NR^9R^9 ;

R^8 обозначает H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил, циклоалкил, $\text{O}(\text{циклоалкил})$, гетероцикл, $\text{O}(\text{гетероцикл})$, арил, $\text{O}(\text{арил})$, гетероарил или $\text{O}(\text{гетероарил})$;

R^9 обозначает H, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, $[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] гетероцикл , арил, $[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] арил или гетероарил;

причем два R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены в NR^9R^9 , $[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] NR^9R^9 , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{C}(\text{O})[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] NR^9R^9 , $\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}^9\text{R}^9$ или $\text{NR}^9(\text{CO})\text{NR}^9\text{R}^9$, в случае необходимости, образуют гетероциклическое кольцо;

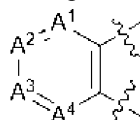
причем любой алкил, алкенил, циклоалкил, гетероцикл, гетероарил или арил может быть замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH, CN, SH, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, галогена, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкил] $_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, COOH, COOMe, ацетила, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинила, галогеналкила, тиоалкила, цианометилена, алкиламина, $\text{NH}_2\text{-C}(\text{O})$ алкилена, $\text{NH}(\text{Me})\text{C}(\text{O})$ алкилена, $\text{CH}_2\text{-C}(\text{O})$ -нижнего алкила, $\text{C}(\text{O})$ -нижнего алкила, алкилкарбониламина, $\text{CH}_2\text{-[CH(OH)]}_m\text{-(CH}_2)_p\text{-OH}$, $\text{CH}_2\text{-[CH(OH)]}_m\text{-(CH}_2)_p\text{-NH}_2$ или $\text{CH}_2\text{-арил-алкокси}$;

или причем любой алкил, циклоалкил или гетероцикл может быть замещен оксо;

m и p равняются 1, 2, 3, 4, 5 или 6; и

причем когда Y обозначает 6-членный арил, тогда X не обозначает O.

В одном варианте осуществления 6-членный арил или гетероарил представляет собой



в котором

A^1 обозначает N или CR^{10} ;

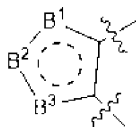
A^2 обозначает N или CR^{11} ;

A^3 обозначает N или CR^{12} ;

A^4 обозначает N или CR^{13} ; и

R^{10} , R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначают H, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_8$ (алкил), $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил, $\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ (алкенил), $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинил, OR^9 , NHR^9 , NR^9R^9 , CN, $[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] OR^9 , $[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] NHR^9 , $[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] NR^9R^9 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^8$, $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{C}(\text{O})[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] NHR^9 , $\text{C}(\text{O})[(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкилен] NR^9R^9 , CO_2R^9 , $\text{C}(\text{S})\text{NHR}^9$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}^9\text{R}^9$, SR^9 , $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$, SO_2R^9 , SO_2NHR^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NH}(\text{CO})\text{R}^8$, $\text{NR}^9(\text{CO})\text{R}^8$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NHR}^9$, $\text{NH}(\text{CO})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NR}^9(\text{CO})\text{NHR}^9$, $\text{NR}^9(\text{CO})\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OR}^9)$, $\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)(\text{OR}^9)$, арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл.

В одном варианте осуществления 5-членный гетероарил представляет собой



в котором любые два из B^1 , B^2 и B^3 обозначают CR^{14} , и N и оставшийся кольцевой атом B обозначает $N(R^{15})$ или S, причем R^{14} обозначает H, CN, галоген, OR^9 , SR^9 , (C_1-C_8) алкил, $C(O)O(C_1-C_8)$ алкил, $C(O)(C_1-C_8)$ алкил, $SO_2(C_1-C_8)$ алкил, $SO_2NR^9R^9$, $C(O)NR^9R^9$, NR^9R^9 или $NR^9C(O)R^8$, и R^{15} обозначает H или алкил (C_1-C_8) .

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей: (i) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения согласно формуле I или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль; (ii) в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

Также настоящее изобретение относится к способу уменьшения или ингибирования активности eIF4A по меньшей мере в одной клетке, суперэкспрессирующей eIF4A, включающему контакт по меньшей мере одной клетки с соединением по п.1 формулы изобретения или его стереоизомером, таутомером или фармацевтически приемлемой солью.

Согласно способу по изобретению по меньшей мере одна клетка является клеткой рака толстой кишки, клеткой рака желудка, клеткой рака щитовидной железы, клеткой рака легких, лейкозной клеткой, В-клеточной лимфомой, Т-клеточной лимфомой, волосатоклеточной лимфомой, клеткой лимфомы Ходжкинса, клеткой неходжкинской лимфомы, клеткой лимфомы Беркитта, клеткой рака поджелудочной железы, клеткой меланомы, клеткой множественной меланомы, клеткой рака мозга, клеткой рака ЦНС, клеткой рака почки, клеткой рака предстательной железы, клеткой рака яичника или клеткой рака молочной железы.

Согласно еще одному варианту осуществления изобретение относится к способу лечения eIF4A-зависимого состояния у млекопитающего, включающему введение млекопитающему (i) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1 формулы изобретения или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли, или (ii) фармацевтической композиции в соответствии с изобретением.

Соединения и фармацевтически приемлемые составы в соответствии с изобретением могут быть использованы для лечения eIF4A-зависимого состояния, такого как рак толстой кишки, рак ободочной и прямой кишки, рак желудка, рак щитовидной железы, рак легких, лейкоз, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, волосатоклеточная лимфома, лимфома Ходжкинса, неходжкинская лимфома, лимфома Беркитта, рак поджелудочной железы, меланома, множественная меланома, рак мозга, рак ЦНС, рак почки, рак предстательной железы, рак яичника или рак молочной железы.

Описанные выше варианты осуществления и другие аспекты изобретения будут очевидны из следующего подробного описания. Различные ссылки, приведенные здесь, описывают более подробно определенную справочную информацию, процедуры, соединения и/или композиции, и каждая из них полностью включена в настоящее описание посредством ссылок.

Подробное описание

В следующем описании некоторые специфические детали сформулированы для обеспечения полного понимания различных вариантов осуществления изобретения. Однако специалисту понятно, что изобретение может быть осуществлено на практике без этих деталей. Если контекст не требует иного, по всему настоящему описанию и в формуле изобретения слово "включать" и его модификации, такие как "включает" и "включающий", должны быть истолкованы в открытом, включительном смысле (т.е. как "включая, но не ограничиваясь этим").

Ссылка по всему тексту описания на "один вариант осуществления" или "вариант осуществления" означает, что частный признак, структура или характеристика, описанная в связи с этим вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, фразы "в одном варианте осуществления" или "в варианте осуществления", встречающиеся в различных местах по всему тексту описания, не обязательно все относятся к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, частные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах осуществления.

Определения.

В рамках изобретения и если не указано иное, следующие термины и фразы имеют значения, приведенные ниже.

"Амино" относится к заместителю $-NH_2$.

"Аминокарбонил" относится к заместителю $-C(O)NH_2$.

"Карбоксил" относится к заместителю $-CO_2H$.

"Карбонил" относится к группе $-C(O)-(CO)-$ или $-C(=O)-$.

Все обозначения используются в описании взаимозаменяемо.

"Циано" относится к заместителю $-C\equiv N$.

"Цианоалкилен" относится к заместителю $-(\text{алкилен})C\equiv N$.

"Ацетил" относится к заместителю $-C(O)CH_3$.

"Гидроксид" или "гидроксил" относится к заместителю $-OH$.

"Гидроксиалкилен" относится к заместителю $(\text{алкилен})OH$.

"Оксо" относится к заместителю $=O$.

"Тио" или "тиол" относится к заместителю $-SH$.

"Алкил" относится к насыщенному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и атомов водорода, имеющему от одного до двенадцати атомов углерода (C_1 - C_{12} алкил), от одного до восьми атомов углерода (C_1 - C_8 алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_1 - C_6 алкил), и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью. Примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил, 1,1-диметилэтил (трет-бутил), 3-метилгексил, 2-метилгексил и т.п.

"Низший алкил" имеет то же значение, как алкил, определенный выше, но имеющий от одного до четырех атомов углерода (C_1 - C_4 алкил).

"Алкенил" относится к ненасыщенной алкильной группе, имеющей по меньшей мере одну двойную связь и от двух до двенадцати атомов углерода (C_2 - C_{12} алкенил), от двух до восьми атомов углерода (C_2 - C_8 алкенил) или от двух до шести атомов углерода (C_2 - C_6 алкенил), и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью, например этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил и т.п.

"Алкинил" относится к ненасыщенной алкильной группе, имеющей по меньшей мере одну тройную связь и от двух до двенадцати атомов углерода (C_2 - C_{12} алкинил), от двух до десяти атомов углерода (C_2 - C_{10} алкинил), от двух до восьми атомов углерода (C_2 - C_8 алкинил) или от двух до шести атомов углерода (C_2 - C_6 алкинил), и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью, например этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п.

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной (алкильной) цепи, присоединяющей остальную часть молекулы к радикальной группе, состоящей исключительно из углерода и водорода, соответственно. Алкилены могут иметь от одного до двенадцати атомов углерода, например метилен, этилен, пропилен, н-бутилен и т.п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную или двойную связь. Присоединение алкиленовой цепи к остальной части молекулы может осуществляться через один углерод или любые два углерода в цепи. "В случае необходимости замещенный алкилен" относится к алкилену или замещенному алкилену.

"Алкенилен" относится к двухвалентному алкену. Примеры алкенилена включают без ограничения, этенилен ($-CH=CH-$) и все его стереоизомерные и конформационные изомерные формы. "Замещенный алкенилен" относится к двухвалентному замещенному алкену. "В случае необходимости замещенный алкенилен" относится к алкенилену или замещенному алкенилену.

"Алкинилен" относится к двухвалентному алкину. Примеры алкинилена включают без ограничения, этинилен, пропинилен. "Замещенный алкинилен" относится к двухвалентному замещенному алкину.

"Алкокси" относится к радикалу формулы OR_a , где R_a является алкилом, имеющим обозначенное число атомов углерода, как определено выше. Примеры алкоксигрупп включают без ограничения -О-метил (метокси), -О-этил (этокси), -О-пропил (пропокси), -О-изопропил (изопропокси) и т.п.

"Алкиламинил" относится к радикалу формулы $-NHR_a$ или $-NR_aR_a$, где каждый R_a является независимо алкильным радикалом, имеющим обозначенное число атомов углерода, как определено выше.

"Циклоалкиламинил" относится к радикалу формулы $-NHR_a$ или $-NR_aR_a$, где R_a является циклоалкильным радикалом, как определено здесь.

"Алкилкарбониламинил" относится к радикалу формулы $-NHC(O)R_a$ или $-NR_aC(O)R_a$, где R_a является алкильным радикалом, имеющим обозначенное число атомов углерода, как определено здесь.

"Циклоалкилкарбониламинил" относится к радикалу формулы $-NHC(O)R_a$ или $-NR_aC(O)R_a$, где R_a является циклоалкильным радикалом, как определено здесь.

"Алкиламинокарбонил" относится к радикалу формулы $-C(O)NHR_a$ или $-C(O)NR_aR_a$, где каждый R_a независимо обозначает алкильный радикал, имеющий обозначенное число атомов углерода, как определено здесь.

"Циклоалкиламинокарбонил" относится к радикалу формулы $-C(O)NHR_a$, где R_a является циклоалкильным радикалом, как определено здесь.

"Арил" относится к углеводородной кольцевой системе, включающей водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примерами арилов являются углеводородная кольцевая система, включающая водород и от 6 до 9 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо; углеводородная кольцевая система, включающая водород и от 9 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо; углеводородная кольцевая система, включающая водород и от 12 до 15 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо; или углеводородная кольцевая система, включающая водород и от 15 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. В целях этого изобретения арильный радикал может быть моноциклической, бициклической

ской, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы. Арильные радикалы включают, но не ограничены ими, арильные радикалы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, ас-индацена, s-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейадена, пирена и трифенилена. "В случае необходимости замещенный арил" относится к арильной группе или замещенной арильной группе.

"Арилен" обозначает двухвалентный арил, и "замещенный арилен" относится к двухвалентному замещенному арилу.

"Аралкил" или "аралкилен" могут использоваться взаимозаменяемо и относиться к радикалу формулы $R_b R_c$, где R_b является алкиленовой цепью, как определено здесь, и R_c является одним или более арильными радикалами, как определено здесь, например бензилом, дифенилметилом и т.п.

"Циклоалкил" относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и атомов водорода, который может включать конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно имеющие от трех до десяти атомов углерода, от трех до девяти атомов углерода, от трех до восьми атомов углерода, от трех до семи атомов углерода, от трех до шести атомов углерода, от трех до пяти атомов углерода, кольца с четырьмя атомами углерода или кольца с тремя атомами углерода. Кольцо циклоалкила может быть насыщенным или ненасыщенным и быть присоединенным к остальной части молекулы одинарной связью. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил и т.п.

"Циклоалкилалкилен" или "циклоалкилалкил" могут использоваться взаимозаменяемо и относиться к радикалу формулы $R_b R_c$, где R_b является алкиленовой цепью, как определено здесь, и R_c является циклоалкильным радикалом, как определено здесь. В некоторых вариантах осуществления R_b дополнительно замещен циклоалкильной группой так, что циклоалкилалкилен включает две группы циклоалкила. Циклопропилалкилен и циклобутилалкилен являются примерами циклоалкилалкиленовых групп, включающими по меньшей мере одну циклопропильную или по меньшей мере одну циклобутильную группу соответственно.

"Конденсированный" относится к любой кольцевой структуре, описанной здесь, которая конденсирована с существующей кольцевой структурой в соединениях по изобретению. Когда конденсированное кольцо является гетероциклическим кольцом или гетероарильным кольцом, любой атом углерода на существующей кольцевой структуре, становящейся частью конденсированного гетероциклического кольца или конденсированного гетероарильного кольца, может быть заменен атомом азота.

"Галоген" относится к брому, хлору, фтору или йоду.

"Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, имеющему обозначенное число атомов углерода, как определено здесь, в котором один или более атомов водорода алкильной группы замещен галогеном (радикалом галогена), как определено выше. Атомы галогена могут быть одинаковыми или разными. Примерами галогеналкилов являются трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,2-дифторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1,2-дибромэтил и т.п.

"Гетероциклил", "гетероцикл" или "гетероциклическое кольцо" относится к стабильному 3-18-членному насыщенному или ненасыщенному радикалу, состоящему из от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, например от одного до пяти гетероатомов, от одного до четырех гетероатомов, от одного до трех гетероатомов или от одного до двух гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Примеры гетероциклов включают без ограничения стабильные 3-15-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 3-12-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 3-9-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 8-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 7-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы, стабильные 6-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы или стабильные 5-членные насыщенные или ненасыщенные радикалы.

Если в описании специально не указано иное, гетероциклический радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные, спиро или соединенные мостиковой связью кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклическом радикале могут быть в случае необходимости окислены; атом азота может быть в случае необходимости кватернизован; и гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры неароматических гетероциклических радикалов включают, но не ограничены ими, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тизтанил, тританил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил. Гетероциклилы включают гетероарилы, как определе-

но здесь, и примеры ароматических гетероциклов перечислены ниже в определении гетероариллов.

"Гетероциклилалкил" или "гетероциклилалкилен" относятся к радикалу формулы $-R_bR_f$, где R_b является алкиленовой цепью, как определено выше, и R_f является гетероциклическим радикалом, как определено выше, и если гетероциклил является азотсодержащим гетероциклилом, гетероциклил может быть присоединен к алкильному радикалу на атоме азота.

"Гетероарил" или "гетероариллен" относятся к 5-14-членной кольцевой системе, включающей атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. В целях этого изобретения гетероарильный радикал может представлять собой стабильное 5-12-членное кольцо, стабильное 5-10-членное кольцо, стабильное 5-9-членное кольцо, стабильное 5-8-членное кольцо, стабильное 5-7-членное кольцо или стабильное 6-членное кольцо, включающее по меньшей мере 1 гетероатом, по меньшей мере 2 гетероатома, по меньшей мере 3 гетероатома, по меньшей мере 4 гетероатома, по меньшей мере 5 гетероатомов или по меньшей мере 6 гетероатомов. Гетероарилы могут быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные или соединенные мостиковой связью кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть в случае необходимости окислены; атом азота может быть в случае необходимости кватернизован. Гетероатом может быть членом ароматического или неароматического кольца, если по меньшей мере одно кольцо в гетероариле является ароматическим. Примеры включают, но не ограничены ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил).

"Гетероарилалкил" или "гетероарилалкилен" относятся к радикалу формулы $-R_bR_g$, где R_b является алкиленовой цепью, как определено выше, и R_g является гетероарильным радикалом, как определено выше.

"Тиоалкил" относится к радикалу формулы $-SR_a$, где R_a является алкильным радикалом, как определено выше, содержащим от одного до двенадцати атомов углерода, по меньшей мере 1-10 атомов углерода, по меньшей мере 1-8 атомов углерода, по меньшей мере 1-6 атомов углерода или по меньшей мере 1-4 атомов углерода.

"Гетероциклиламинил" относится к радикалу формулы $-NHR_f$, где R_f является гетероциклическим радикалом, как определено выше.

"Тиокетон" относится к группе $=S$, присоединенной к атому углерода насыщенной или ненасыщенной (C_3 - C_8)циклической или (C_1 - C_8)нециклической группы.

"Сульфоксид" относится к группе $-S(O)-$, в которой атом серы ковалентно присоединен к двум атомам углерода.

"Сульфон" относится к группе $-S(O)_2-$ или $-(SO_2)-$, в которой шестивалентная сера присоединена к каждому из двух атомов кислорода через двойные связи и далее присоединена к двум атомам углерода через одинарные ковалентные связи.

Термин "оксим" относится к радикалу $-C(R_a)=N-OR_a$, где R_a является водородом, низшим алкилом, алкиленом или ариленом, как определено выше.

Соединение по изобретению может существовать в различных изомерных формах, а также в одной или более таутомерных форм, включая единственные таутомеры и включая смеси таутомеров. Термин "изомер" охватывает все изомерные формы соединения по изобретению, включая таутомерные формы соединения.

Некоторые соединения, описанные здесь, могут иметь центры асимметрии и поэтому существовать в различных энантиомерных и диастереомерных формах. Соединение по изобретению может быть в форме оптического изомера или диастереомера. Соответственно, изобретение охватывает соединения по изобретению и их применения, как описано здесь, в форме их оптических изомеров, диастереоизомеров и их смесей, включая рацемическую смесь. Оптические изомеры соединений по изобретению могут быть получены известными способами, такими как асимметрический синтез, хиральная хроматография, или химическим разделением стереоизомеров с использованием оптически активных разделяющих агентов.

Если не указано иное, "стереоизомер" означает один стереоизомер соединения, который, по существу, не содержит других стереоизомеров этого соединения. Таким образом, стереоизомерно чистое соединение, имеющее один хиральный центр, по существу, не содержит противоположного энантиомера

соединения. Стереизомерн чистое соединение, имеющее два хиральных центра, по существу, не содержит других диастереомеров соединения. Типичное стереоизомерно чистое соединение включает более чем приблизительно 80 вес.% одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 20 вес.% других стереоизомеров соединения, например более чем приблизительно 90 вес.% одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 10 вес.% других стереоизомеров соединения, или более чем приблизительно 95 вес.% одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 5 вес.% других стереоизомеров соединения, или более чем приблизительно 97 вес.% одного стереоизомера соединения и менее чем приблизительно 3 вес.% других стереоизомеров соединения.

Если существует несоответствие между изображенной структурой и названием, данным этой структуре, то изображенная структура превалирует. Кроме того, если стереохимия структуры или часть структуры не обозначены, например, жирными или пунктирными линиями, структура или часть структуры должны интерпретироваться как охватывающие все стереоизомеры. В некоторых случаях, однако, если существует более одного хирального центра, структуры и названия могут быть представлены как единственные энантиомеры, чтобы помочь описать относительную стереохимию. Специалисту в области органического синтеза будет понятно, получены ли соединения как единственные энантиомеры в способах, использованных для их получения.

В этом описании "фармацевтически приемлемая соль" является фармацевтически приемлемой, органической или неорганической солью соединения по изобретению с кислотой или основанием. Репрезентативные фармацевтически приемлемые соли включают, например, соли щелочного металла, соли щелочно-земельного металла, аммониевые соли, водорастворимые и водонерастворимые соли, такие как ацетат, амсонат (4,4-диаминостильбен-2,2-дисульфат), бензолсульфонат, бензонат, бикарбонат, бисульфат, битартрат, борат, бромид, бутират, кальций, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, клавуларият, дигидрохлорид, эдетат, эдисилат, эстолат, эзилат, фиунарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликоллиларсанилат, гексафторфосфат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изотионат, лактат, лактобионат, лаурат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напсилат, нитрат, N-метилглюкамин аммониевая соль, 3-гидрокси-2-нафтоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат (1,1-метен-бис-2-гидрокси-3-нафтоат, эйнбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, пикрат, полигалактуронат, пропионат, п-толуолсульфонат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, сульфосалицилат, сурамат, таннат, тартрат, теоклат, тозилат, триэтидид и валерат. Фармацевтически приемлемая соль может иметь более чем один заряженный атом в своей структуре. В этом случае фармацевтически приемлемая соль может иметь множественные противоионы. Таким образом, фармацевтически приемлемая соль может иметь один или более заряженных атомов и/или один или более противоионов.

Термины "лечить" и "лечение" относятся к облегчению или прекращению заболевания или симптомов, связанных с заболеванием. В некоторых вариантах осуществления такие термины относятся к уменьшению развития или ухудшения заболевания вследствие введения одного или более профилактических или терапевтических агентов пациенту с таким заболеванием. В контексте настоящего изобретения термины "лечить" и "лечение" также относятся к

(i) препятствованию возникновения заболевания или состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к состоянию, но у которого еще не было диагностировано его наличие;

(ii) ингибированию заболевания или состояния, т.е. остановке его развития;

(iii) избавлению от заболевания или состояния, т.е. порождению регресса заболевания или состояния; или

(iv) избавлению от симптомов, являющихся следствием заболевания или состояния, т.е. облегчению боли, без излечения основного заболевания или состояния.

В рамках изобретения термины "заболевание" и "состояние" могут быть использованы взаимозаменяемо или могут отличаться в том, что определенное заболевание или состояние могут не иметь известного возбудителя (так, что этиология еще не была определена), и поэтому еще не распознается как заболевание, но только как нежелательное состояние или синдром, более или менее определенный набор симптомов которого был идентифицирован врачами.

Термин "эффективное количество" относится к количеству соединения по изобретению или другого активного ингредиента, достаточному для предоставления терапевтического или профилактического преимущества в лечении или профилактике заболевания или задержки или минимизации симптомов, связанных с заболеванием. Далее терапевтически эффективное количество относительно соединения по изобретению означает такое количество терапевтического агента, индивидуально или в комбинации с другими терапиями, которое предоставляет терапевтическое преимущество в лечении или профилактике заболевания. Используемый в связи с соединением по изобретению этот термин может охватывать количество, улучшающее полную терапию, уменьшающее или позволяющее избежать симптомов или причин заболевания или улучшающее терапевтическую эффективность или синергию с другим терапевтическим агентом.

Термины "модулирует", "модуляция" и т.п. относятся к способности соединения увеличивать или

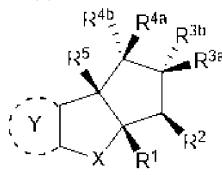
уменьшать функцию или активность, например, фактора инициации эукариот 4А (eIF4A), такого как eIF4AI и eIF4AII. "Модуляция" в ее различных формах затрагивает ингибирование, антагонизм, частичный антагонизм, активацию, агонизм и/или частичный агонизм активности, связанной с eIF4A. Ингибиторы eIF4A являются соединениями, связывающимися с, частично или полностью блокирующими стимуляцию, уменьшающими, предотвращающими, задерживающими активацию, инактивирующими, десенсибилизирующими или отрицательно регулирующими трансдукцию сигналов. Способность соединения модулировать активность eIF4A может быть продемонстрирована в ферментативном тесте или в клеточном тесте.

"Пациент" или "лицо" включают животное, такое как человек, корова, лошадь, овца, ягненок, свинья, цыпленок, индейка, перепел, кошка, собака, мышь, крыса, кролик или морская свинка. Животное может быть млекопитающим, таким как непраимат и примат (например, обезьяна и человек). В одном варианте осуществления пациент является человеком, таким как младенец, ребенок, подросток или взрослый.

Термин "пролекарство" относится к предшественнику лекарственного средства, соединению, которое при введении пациенту должно перенести химическое преобразование метаболическими процессами, прежде чем стать активным фармакологическим агентом. Примерами пролекарств соединений в соответствии с формулой I являются сложные эфиры, ацетамиды и амиды.

Соединения по изобретению.

Настоящее изобретение относится к соединениям согласно формуле I



или к их стереоизомерам, таутомерам или фармацевтически приемлемым солям.

В одном варианте осуществления X обозначает CR^{6R^7} или O. В другом варианте осуществления X обозначает CH_2 или O.

В одном варианте осуществления Y обозначает 6-членный гетероарил, в котором A^1 обозначает N, A^2 обозначает CR^{11} , A^3 обозначает CR^{12} и A^4 обозначает CR^{13} , причем R^{11} , R^{12} и R^{13} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 .

В другом варианте осуществления Y обозначает 6-членный гетероарил, в котором A^2 обозначает N, A^1 обозначает CR^{10} , A^3 обозначает CR^{12} и A^4 обозначает CR^{13} , причем R^{10} , R^{12} и R^{13} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 . В другом варианте осуществления Y обозначает 6-членный гетероарил, в котором A^3 обозначает N, A^1 обозначает CR^{10} , A^2 обозначает CR^{11} и A^4 обозначает CR^{13} , причем R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 .

В другом варианте осуществления Y обозначает 6-членный гетероарил, в котором A^4 обозначает N, A^1 обозначает CR^{10} , A^2 обозначает CR^{11} и A^3 обозначает CR^{12} , причем R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 .

В другом варианте осуществления Y обозначает 6-членный гетероарил, в котором A^2 и A^4 обозначают N, A^1 обозначает CR^{10} и A^3 обозначает CR^{12} , причем R^{10} и R^{12} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 . В одном варианте осуществления Y обозначает 5-членный гетероарил, в котором B^1 и B^3 обозначают N или S и B^2 обозначает CR^{14} , причем R^{14} обозначает H, CN, галоген или OR^9 .

В другом варианте осуществления Y обозначает 5-членный гетероарил, в котором B^1 обозначает N, B^2 обозначает NR^{15} и B^3 обозначает CR^{14} , причем R^{14} обозначает H и R^{15} обозначает OR^9 или C_1-C_6 (алкил).

В другом варианте осуществления R^1 и R^2 обозначают арил.

В другом варианте осуществления R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} независимо обозначают H, галоген, C_1-C_8 (алкил), (C_1-C_8) галогеналкил, OH, CN, $[(C_1-C_8)алкилен]OR^9$, $[(C_1-C_8)алкилен]NHR^9$, $[(C_1-C_8)алкилен]NR^9R^9$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^9$, $C(O)NR^9R^9$, $C(O)R^9$, CO_2R^9 , $C(S)NH_2$, $S(O)R^9$, SO_2R^9 , SO_2NHR^9 , $SO_2NR^9R^9$, гетероарил или циклоалкил, причем R^9 обозначает C_1-C_8 (алкил) или (C_1-C_8) галогеналкил, или причем два R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены в $[(C_1-C_8)алкилен]NR^9R^9$, $C(O)NR^9R^9$ или $SO_2NR^9R^9$, могут образовывать гетероциклическое кольцо.

В другом варианте осуществления R^{3b} обозначает $[(C_1-C_8)алкилен]NHR^9$ или $[(C_1-C_8)алкилен]NR^9R^9$, причем R^9 обозначает C_1-C_8 (алкил) или (C_1-C_8) галогеналкил, или причем два R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены в $[(C_1-C_8)алкилен]NR^9R^9$, могут образовывать гетероциклическое кольцо.

В другом варианте осуществления R^{4b} обозначает OH.

В другом варианте осуществления R^{4a} и R^{4b} вместе образуют оксо или алкенил.

В другом варианте осуществления R^{3a} и R^{4a} , R^{3b} и R^{4b} или R^{4a} и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо или циклоалкил.

В другом варианте осуществления R^5 обозначает OH.

В другом варианте осуществления R^6 и R^7 обозначают H или C_1-C_8 (алкил).

В другом варианте осуществления R^9 обозначает H или C_1-C_8 (алкил).

В другом варианте осуществления R^9 обозначает CH_3 .

В другом варианте осуществления соединения согласно формуле I выбраны из следующих соединений:

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-8, 8*a*-дигидрокси-3-метокси-5*a*-(4-метоксифенил)-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 1F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-3-циано-5*a*-(4-цианофенил)-8, 8*a*-дигидрокси-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 2F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-5*a*-(4-цианофенил)-8, 8*a*-дигидрокси-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 3F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-3-циано-8, 8*a*-дигидрокси-5*a*-(4-метоксифенил)-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 4F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-8, 8*a*-дигидрокси-5*a*-(4-метоксифенил)-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 5F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-5*a*-(4-цианофенил)-8, 8*a*-дигидрокси-3-метокси-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 6F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-8, 8*a*-дигидрокси-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*-(*p*-толил)-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 7F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-8, 8*a*-дигидрокси-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*-(4-(трифторметил)фенил)-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 8F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-5*a*-(4-цианофенил)-8, 8*a*-дигидрокси-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 9F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-5*a*-(4-фторфенил)-8, 8*a*-дигидрокси-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 10F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-5*a*-(4-хлорфенил)-8, 8*a*-дигидрокси-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 11F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-8, 8*a*-дигидрокси-*N, N*-диметил-5*a*-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 12F),
Rac-(1*R*, 2*R*, 3*S*, 3*aR*, 8*bS*)-6-циано-3*a*-(4-цианофенил)-1, 8*b*-дигидрокси-*N, N*-диметил-3-фенил-2, 3, 3*a*, 8*b*-тетрагидро-1*H*-бензо [b] циклопента [d] тиофен-2-карбоксамид (Соед. No. 13F),
Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-3-циано-5*a*-(4-цианофенил)-8, 8*a*-дигидрокси-*N, N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-

циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-7-карбоксамида (Соед. No. 14F),
Rac- (4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*) -7*a*- (4-цианофенил) -4*b*, 5-дигидрокси-2-метокси-*N,N*-диметил-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*b*] пиридин-6-карбоксамида (Соед. No. 15F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*) -3-хлор-5*a*- (4- (дифторметил) фенил) -8, 8*a*-дигидрокси-*N,N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамида (Соед. No. 16F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*) -3-хлор-8, 8*a*-дигидрокси-*N,N*-диметил-6-фенил-5*a*- (4- (трифторметокси) фенил) -5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамида (Соед. No. 17F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*) -3-хлор-5*a*- (4-цианофенил) -8, 8*a*-дигидрокси-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамида (Соед. No. 18F),
Rac- (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*) -5*a*- (4-цианофенил) -8, 8*a*-дигидрокси-1-метокси-*N,N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-7-карбоксамида (Соед. No. 19F),
 (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*) -3-хлор-5*a*- (4-цианофенил) -8, 8*a*-дигидрокси-*N*-метил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-карбоксамида (Соед. No. 20F),
Rac-метил (4*aR*, 5*S*, 6*R*, 7*R*, 7*aS*) -4*a*- (4-цианофенил) -7, 7*a*-дигидрокси-2-метил-5-фенил-2, 4*a*, 5, 6, 7, 7*a*-гексагидроциклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиразол-6-карбоксилат (Соед. No. 21F),
Rac- (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*) -3-хлор-5*a*- (4-цианофенил) -8, 8*a*-дигидрокси-*N,N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-7-сульфонамида (Соед. No. 22F),
 (4*aR*, 5*S*, 6*R*, 7*R*, 7*aS*) -4*a*- (4-цианофенил) -7, 7*a*-дигидрокси-*N,N*, 2-триметил-5-фенил-2, 4*a*, 5, 6, 7, 7*a*-гексагидроциклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиразол-6-карбоксамида (Соед. No. 23F),
Rac-метил (5*aR*, 6*R*, 6*aS*, 7*aS*, 7*bR*) -3-хлор-5*a*- (4-цианофенил) -7*b*-гидрокси-6-фенил-5*a*, 7, 7*a*, 7*b*-тетрагидроциклопропа [4', 5'] циклопента [1', 2': 4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-6*a* (6*H*)-карбоксилат (Соед. No. 24F),
Rac-метил (5*aR*, 6*R*, 6*aS*, 7*aS*, 7*bR*) -3-хлор-5*a*- (4-цианофенил) -7*b*-

гидрокси-6-фенил-5a, 7, 7a, 7b-

тетрагидроциклопропа [4', 5'] цикlopента [1', 2': 4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-6a (6H) -карбоксилат (Соед. No. 25F),

Rac-4- ((5a*R*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8a*S*)-3-хлор-8, 8a-дигидрокси-7-(оксазол-2-ил)-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5a*H*-циклопента [4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 26F),

Rac-(5a*R*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8a*S*)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8, 8a-дигидрокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-7-карботиоамид (Соед. No. 27F),

Rac-(5a*R*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8a*S*)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8, 8a-дигидрокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-7-карботиоамид (Соед. No. 28F),

Rac-(5a*R*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8a*S*)-5a-(4-цианофенил)-3, 8, 8a-тригидрокси-*N, N*-диметил-6-фенил-2-(трифторметил)-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-7-карбоксаид (Соед. No. 29F),

Rac-4- ((5a*R*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8a*S*)-7-(аминометил)-3-хлор-8, 8a-дигидрокси-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5a*H*-циклопента [4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 30F),

Rac-(5a*R*, 6*R*, 6a*S*, 7a*S*, 7b*R*)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-7b-гидрокси-*N, N*-диметил-6-фенил-5a, 7, 7a, 7b-тетрагидроциклопропа [4', 5'] цикlopента [1', 2': 4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-6a (6H) -карбоксаид (Соед. No. 31F),

Rac-(5a*R*, 6*S*, 7*R*, 8a*R*)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-*N, N*-диметил-8-оксо-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-7-карбоксаид (Соед. No. 32F),

Rac-(5a*R*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8a*S*)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8, 8a-дигидрокси-*N, N*, 8-триметил-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-7-карбоксаид (Соед. No. 33Fa)

и *Rac*-(5a*R*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8a*S*)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8, 8a-дигидрокси-*N, N*, 8-триметил-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6*H*-циклопента [4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-7-карбоксаид (Соед. No.

33Fb),

Rac-(5aR, 6S, 8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-метилен-6-фенил-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-b]пиридин-8a-ол (Соед. No. 34F),

Rac-(5aR, 6R, 8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-метокси-N, N-диметил-6-фенил-5a, 8a-дигидро-6H-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-b]пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 35F),

Rac-(4aR, 5S, 6R, 7R, 7aS)-3-хлор-4a-(4-цианофенил)-7, 7a-дигидрокси-N, N, 2-триметил-5-фенил-2, 4a, 5, 6, 7, 7a-гексагидроциклопента[4, 5]фуоро[3, 2-c]пиразол-6-карбоксамид (Соед. No. 36F),

Rac-(4aR, 5S, 6R, 7R, 7aS)-4a-(4-бромфенил)-3-хлор-7, 7a-дигидрокси-N, N, 2-триметил-5-фенил-2, 4a, 5, 6, 7, 7a-гексагидроциклопента[4, 5]фуоро[3, 2-c]пиразол-6-карбоксамид (Соед. No. 37F),

Rac-(5aR, 6S, 8R, 8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-6, 7-дигидроспиро[циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-b]пиридин-8, 2'-оксетан]-8a(5aH)-ол (Соед. No. 38F),

Rac-4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-8, 8a-дигидрокси-7-(метиламино)метил)-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-b]пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 39F),

Rac-4-((5aR, 6S, 7R, 8R, 8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8, 8a-дигидрокси-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-b]пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 40Fa), *rac*-4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8, 8a-дигидрокси-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-b]пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 40Fb) и *rac*-4-((5aR, 6S, 7S, 8S, 8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8, 8a-дигидрокси-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-b]пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 40Fc)

Rac-4-((5aR, 6S, 7R, 8R, 8aS)-3-хлор-8, 8a-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-b]пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 41Fa), *rac*-4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-8, 8a-дигидрокси-6-фенил-

7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 41Fb) и *rac*-4-((5аR,6*S*,7*S*,8*S*,8а*S*)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 41Fc),

Rac-(1R,2R,3*S*,3аR,8b*S*)-8b-азидо-1-гидрокси-6-метокси-3а-(4-метоксифенил)-*N,N*-диметил-3-фенил-2,3-дигидро-1Н-циклопента[*b*]бензофuran-2-карбоксамид (Соед. No. 42F),

Rac-метил (5аR,6*S*,7R,8R,8а*S*)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-фтор-8-гидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (Соед. No. 43F),

Rac-(1R,2R,3*S*,3аR,8b*S*)-8b-амино-1-гидрокси-6-метокси-3а-(4-метоксифенил)-*N,N*-диметил-3-фенил-2,3,3а,8b-тетрагидро-1Н-циклопента[*b*]бензофuran-2-карбоксамид (Соед. No. 44F),

Rac-(1R,2R,3*S*,3аR,8b*S*)-8b-ацетидами-1-гидрокси-6-метокси-3а-(4-метоксифенил)-*N,N*-диметил-3-фенил-2,3,3а,8b-тетрагидро-1Н-циклопента[*b*]бензофуран-2-карбоксамид (Соед. No. 45F),

Rac-диметил 2-[[(5аR,6*S*,7R,8аR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-6,7-дигидроциклопента[4,5]фуоро[1,2-*b*]пиридин-7-ил]метил]пропандиоат (Соед. No. 46F),

Rac-(5аR,6*S*,8*S*,8аR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-карбонитрил (Соед. No. 47F),

Rac-(5аR,6*S*,8аR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8-этинил-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8а-ол (Соед. No. 48F),

Rac-метил (5аR,6*S*,7R,8R,8аR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8а-гидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (Соед. No. 49F),

Rac-метил (5аR,6*S*,7R,8R,8аR)-3-хлор-8-циано-5а-(4-цианофенил)-8а-гидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (Соед. No. 50F),

Rac-(5аR,6*S*,7R,8R,8аR)-3-хлор-8-циано-5а-(4-

цианофенил)-8а-гидрокси-*N,N*-диметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 51F),

Rac-(5аR,6S,7R,8R,8аR)-3-хлор-8-циано-5а-(4-цианофенил)-8а-гидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 52F),

Rac-(3аR,3bS,8аR,9R,9аR)-8а-(4-бромфенил)-6-хлор-3b-гидрокси-9-фенил-1,3а,3b,8а,9,9а-гексагидро-2Н-оксазоло[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-2-он (Соед. No. 53F),

Rac-4-((3аR,3bS,8аR,9R,9аR)-6-хлор-3b-гидрокси-2-оксо-9-фенил-1,2,3а,3b,9,9а-гексагидро-8аН-оксазоло[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8а-ил)бензонитрил (Соед. No. 54F),

Rac-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8,8а-диол (Соед. No. 55F),

Rac-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-7-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрил (Соед. No. 56F),

Rac-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7-метил-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8,8а-диол (Соед. No. 57F),

Rac-метил(5аR,6S,8S,8аS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7-фтор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (Соед. No. 58F),

Rac-метил(5аR,6S,8S,8аS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-7-фтор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (Соед. No. 59F),

Rac-(2аS,3S,3аR,8bS,8сR)-3а-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-2а,3,3а,8с-тетрагидрооксето[3'',2'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8b(2Н)-ол (Соед. No. 60F),

Rac-(2аS,3S,3аR,8bS,8сR)-3а-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-2а,3,3а,8с-

тетрагидрооксето [3'', 2'': 4', 5'] цикlopента [1', 2': 4, 5] фуpо [3, 2-
b] пиpидин-8b (2H) -ол (Соед. No. 61F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -5a- (4-бpомфенил) -3-хлор-7-
(метоксиметил) -6-фенил-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-

циклопента [4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин-8, 8a-диол (Соед. No. 62F),

Rac-(1aS, 3S, 3aR, 8bS) -3a- (4-бpомфенил) -6-хлор-3-фенил-
1a, 2, 3, 3a-тетрагидро-

оксирено [2'', 3'': 1', 5'] цикlopента [1', 2': 4, 5] фуpо [3, 2-b] пиpидин
(Соед. No. 63F),

(4bS, 5R, 6R, 7S, 7aR) -7a- (4-Цианофенил) -4b, 5-дигидpокси-4-
метокси-*N, N*-диметил-7-фенил-4b, 6, 7, 7a-тетрагидро-5H-

циклопента [4, 5] фуpо [2, 3-с] пиpидин-6-карбоксаид (Соед. No. 64F),

Rac-4- ((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR) -6- (аминометил) -4b, 5-дигидpокси-4-
метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента [4, 5] фуpо [2, 3-
с] пиpидин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 65F),

4- ((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR) -6- ((Диметиламино) метил) -4b, 5-
дигидpокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-
циклопента [4, 5] фуpо [2, 3-с] пиpидин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No.
66F),

4- ((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR) -4b, 5-дигидpокси-4-метокси-7-фенил-6-
(пиперазин-1-илметил) -4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-
циклопента [4, 5] фуpо [2, 3-с] пиpидин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No.
67F),

Rac-4- ((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR) -4b, 5-дигидpокси-4-метокси-6- ((4-
метилпиперазин-1-ил) метил) -7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-
циклопента [4, 5] фуpо [2, 3-с] пиpидин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No.
68F),

Rac-4- ((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR) -4b, 5-дигидpокси-4-метокси-6-
((метиламино) метил) -7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-
циклопента [4, 5] фуpо [2, 3-с] пиpидин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No.
69F),

Rac-4- ((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR) -6- ((этиламино) метил) -4b, 5-
дигидpокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-
циклопента [4, 5] фуpо [2, 3-с] пиpидин-7a-ил) циклогекса-1, 3-диен-1-
карбонитрил (Соед. No. 70F),

Rac-4- ((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR) -6- (азетидин-1-илметил) -4b, 5-

дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 71F) ,

Rac-4- ((4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*) -4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6- (пирролидин-1-илметил) -4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 72F) ,

4- ((4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*) -6- ((диэтиламино) метил) -4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 73F) ,

Rac-4- ((4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*) -6- ((этил (метил) амино) метил) -4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 74F) ,

Rac-4- ((4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*) -4b, 5-дигидрокси-6- ((2-гидроксиэтил) (метил) амино) метил) -4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 75F) ,

Rac-4- ((4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*) -6- ((бензил (метил) амино) метил) -4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 76F) ,

Rac-4- ((4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*) -6- ((бензиламино) метил) -4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 77F) ,

Rac-4- ((5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*) -4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6- (((пиридин-3-илметил) амино) метил) -4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 78F) ,

Rac-4- ((4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*) -4b, 5-дигидрокси-6- ((2-гидроксиэтил) амино) метил) -4-метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 79F) ,

Rac- (4a*R*, 5*S*, 6*R*, 7*R*, 7a*S*) -4a- (4-цианофенил) -7, 7a-дигидрокси-2-

изопропил-*N,N*-диметил-5-фенил-2, 4а, 5, 6, 7, 7а-
гексагидроциклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиразол-6-карбоксамид (Соед.
No. 80F),

4- ((3аR, 4R, 4аR, 9bS, 9cR) -9b-Гидрокси-9-метокси-2-оксо-4-
фенил-2, 3, 3а, 4, 9b, 9с-гексагидро-4аH-
оксазоло [4' ', 5' ': 4' ', 5' '] циклопента [1' ', 2' ': 4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-
4а-ил) бензонитрил (Соед. No. 81F),

Rac- (4аR, 5S, 6R, 7R, 7аS) -3-циано-4а- (4-цианофенил) -7, 7а-
дигидрокси-*N,N*, 2-триметил-5-фенил-2, 4а, 5, 6, 7, 7а-
гексагидроциклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиразол-6-карбоксамид (Соед.
No. 82F),

4- ((5аR, 6S, 7R, 8S, 8аS) -3-хлор-8, 8а-дигидрокси-6-фенил-7-
(пирролидин-1-илсульфонил) -6, 7, 8, 8а-тетрагидро-5аH-
циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No.
83F),

Rac- (5аR, 6S, 7R, 8S, 8аS) -5а- (4-бромфенил) -3-хлор-7-
(метилсульфонил) -6-фенил-5а, 6, 7, 8-тетрагидро-8аH-
циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-8, 8а-диол (Соед. No. 84F),

Rac-4- ((5аR, 6S, 7R, 8S, 8аS) -3-хлор-8, 8а-дигидрокси-7-
(метилсульфонил) -6-фенил-6, 7, 8, 8а-тетрагидро-5аH-
циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No.
85F),

(5аR, 6S, 7R, 8S, 8аS) -5а- (4-Цианофенил) -8, 8а-дигидрокси-7-
(метилсульфонил) -6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6H-
циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-*b*] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 86F),

Rac- ((4bS, 5R, 6R, 7S, 7аR) -7а- (4-бромфенил) -4b, 5-дигидрокси-4-
метокси-7-фенил-4b, 6, 7, 7а-тетрагидро-5H-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-
с] пиридин-6-ил) (морфолино) метанон (Соед. No. 87F),

Rac- (4bS, 5R, 6R, 7S, 7аR) -7а- (4-бромфенил) -4b, 5-дигидрокси-4-
метокси-*N*-метил-7-фенил-*N*- (2, 2, 2-трифторэтил) -4b, 6, 7, 7а-
тетрагидро-5H-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-6-карбоксамид
(Соед. No. 88F),

Rac- (4bS, 5R, 6R, 7S, 7аR) -7а- (4-бромфенил) -*N*-циклопропил-4b, 5-
дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 6, 7, 7а-тетрагидро-5H-
циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 89F),

Rac- (4bS, 5R, 6R, 7S, 7аR) -7а- (4-бромфенил) -4b, 5-дигидрокси-4-

метокси-7-фенил-*N*-(2,2,2-трифторэтил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 90F),

Rac-(5a*R*,6*S*,8*S*,8a*S*)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7,7-дифтор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8a*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8,8a-диол (Соед. No. 91F),

Rac-(5a*R*,6*R*,8*R*,8a*S*)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6-дигидроспиро[циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7,1'-циклопропан]-8,8a(8*H*)-диол (Соед. No. 92F),

Rac-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(бензилсульфонил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8a*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8,8a-диол (Соед. No. 93F),

Rac-4-(5a*R*,6*S*,7*R*,8*S*,8a*S*)-7-(бензилсульфонил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5a*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 94F),

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-*N,N*-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 95F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-циано-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-*N,N*-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 96F),

Rac-(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-*N,N*-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 97F),

(4b*S*,5*R*,6*R*,7*S*,7a*R*)-4-Хлор-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-*N,N*-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 98F),

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-*N,N*-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-*c*]пиразол-6-карбоксамид (Соед. No. 99F),

Rac-(4a*R*,5*S*,6*R*,7*R*,7a*S*)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-*N,N*-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-*c*]пиразол-6-карбоксамид (Соед. No. 100F),

Rac-(4b*S*,5*S*,6*R*,7*S*,7a*R*)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-

(метилсульфонил)-7-фенил-5,6,7,7а-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (Соед. No. 101F),

4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (Соед. No. 102F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((диметиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (Соед. No. 103F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 104F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-((диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 105F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-6-((диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (Соед. No. 106F),

(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (Соед. No. 107F),

(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-((диметиламино)метил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (Соед. No. 108F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-((диметиламино)метил)-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (Соед. No. 109F),

4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (Соед. No. 110F),

Rac-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-

5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксаимд (Соед. No. 111F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-((2,2-дифторэтил) (метил) аино) метил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 112F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-((4,4-дифторпиперидин-1-ил) метил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 113F),

Rac-(1*R*, 5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил) ((4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил) метанон (Соед. No. 114F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-((2,2-дифторэтил) аино) метил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 115F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-*N*-(2,2-дифторэтил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксаимд (Соед. No. 116F),

Rac-(4*bS*, 5*S*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-((2,2,2-трифторэтил) сульфони)л)-5, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-4*bH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4*b*, 5-диол (Соед. No. 117F),

Rac-4-((4*bS*, 5*S*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(фенилсульфони)л)-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 118F),

Rac-4-((4*bS*, 5*S*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиридин-2-илсульфони)л)-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 119F),

4-((4*bR*, 5*R*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*-гидрокси-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 120F),

Rac-((4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-6-ил)(3, 3-дифторазетидин-1-ил)метанон (Соед. No. 121F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-((3, 3-дифторазетидин-1-ил)метил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил)бензонитрил (Соед. No. 122F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-3-хлор-5*a*-(4-цианофенил)-8, 8*a*-дигидрокси-*N*-метил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-7-сульфонамид (Соед. No. 123F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-5*a*-(4-бромфенил)-3-хлор-8, 8*a*-дигидрокси-*N*-метил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-7-сульфонамид (Соед. No. 124F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-3-хлор-5*a*-(4-цианофенил)-8, 8*a*-дигидрокси-*N*-метил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-7-сульфонамид (Соед. No. 125F),

4-((4*bS*, 5*S*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-6-(морфолиносульфонил)-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил)бензонитрил (Соед. No. 126F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 8*R*, 8*aS*)-5*a*-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5*a*, 6, 7, 8-тетрагидро-8*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-8, 8*a*-диол (Соед. No. 127F),

Rac-4-((5*aR*, 6*S*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-8, 8*a*-дигидрокси-6-фенил-6, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-5*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-5*a*-ил)бензонитрил (Соед. No. 128F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 8*aR*)-5*a*-(4-бромфенил)-3-хлор-8*a*-гидрокси-6-фенил-5*a*, 6, 7, 8*a*-тетрагидро-8*H*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-8-он (Соед. No. 129F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 8*S*, 8*aS*)-5*a*-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5*a*, 6, 7, 8-тетрагидро-8*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-8, 8*a*-диол (Соед. No. 130F),

Rac-4-((5*aR*, 6*S*, 8*S*, 8*aS*)-3-хлор-8, 8*a*-дигидрокси-6-фенил-6, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-5*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-5*a*-ил)бензонитрил (Соед. No. 131F),

Rac-*N'*-((5*aR*, 6*S*, 8*aS*)-5*a*-(4-бромфенил)-3-хлор-8*a*-гидрокси-6-фенил-5*a*, 6, 7, 8*a*-тетрагидро-8*H*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-8-илиден)-4-метилбензолсульфоногидразид (Соед. No. 132F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 8*aR*)-5*a*-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5*a*, 6-дигидро-8*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-8*a*-ол (Соед. No. 133F),

Rac-метил (4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-6-карбоксилат (Соед. No. 134F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-6-ил (4, 4-дифторпиперидин-1-ил)метанон (Соед. No. 135F),

Rac-метил (5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-5*a*-(4-бромфенил)-3-хлор-8, 8*a*-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*c*]пиридин-7-карбоксилат (Соед. No. 136F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-5*a*-(4-бромфенил)-3-хлор-8, 8*a*-дигидрокси-1-метокси-*N*, *N*-диметил-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*c*]пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 137F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-5*a*-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5*a*, 6, 7, 8-тетрагидро-8*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*c*]пиридин-8, 8*a*-диол (Соед. No. 138F),

(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-5*a*-(4-цианофенил)-7-(диметиламино)метил-8, 8*a*-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5*a*, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 139F),

4-((5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8, 8*a*-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8*a*-тетрагидро-5*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*c*]пиридин-5*a*-ил)бензонитрил (Соед. No. 140F),

Rac-4-((5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-7-((диметиламино)метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 141F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5а, 6, 7, 8-тетрагидро-8аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-8, 8а-диол (Соед. No. 142F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-5а-(4-(дифторметил)фенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5а, 6, 7, 8-тетрагидро-8аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-8, 8а-диол (Соед. No. 143F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а, 6, 7, 8-тетрагидро-8аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-8, 8а-диол (Соед. No. 144F),

(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-5а-(4-хлорфенил)-7-((диметиламино)метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 145F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-5а-(4-(дифторметил)фенил)-7-((диметиламино)метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 146F),

(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-7-((диметиламино)метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 147F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-5а-(4-(дифторметил)фенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5а, 6, 7, 8-тетрагидро-8аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-8, 8а-диол (Соед. No. 148F),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а, 6, 7, 8-тетрагидро-8аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-8, 8а-диол (Соед. No. 149F),

Rac-4-((5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-7-((диметиламино)метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-3-(метиламино)-6-фенил-6, 7, 8, 8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 150F),

(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -5a- (4-Цианофенил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-7- (морфолинометил) -6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 151F),

Rac-4- ((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -3-хлор-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-7- (морфолинометил) -6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 152F),

Rac- (5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -5a- (4-цианофенил) -7- ((3, 3-дифторпирролидин-1-ил) метил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 153F),

Rac- (5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -5a- (4-цианофенил) -7- ((3, 3-дифторпиперидин-1-ил) метил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 154F),

Rac- (5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -7- ((трет-бутиламино) метил) -5a- (4-цианофенил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 155F),

Rac- (5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -5a- (4-бромфенил) -7- ((4-фторпиперидин-1-ил) метил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 156aF),

Rac-4- ((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -3-хлор-7- ((4-фторпиперидин-1-ил) метил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 156bF),

Rac- (5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -5a- (4-цианофенил) -7- ((4-фторпиперидин-1-ил) метил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 156cF),

Rac- (5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -5a- (4-бромфенил) -7- ((4, 4-дифторпиперидин-1-ил) метил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 157aF),

Rac-4-((5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5а*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (Соед. No. 157bF),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-5а-(4-цианофенил)-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 157сF),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-5а-(4-бромфенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 158аF),

Rac-4-((5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5а*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (Соед. No. 158bF),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 158сF),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-5а-(4-бромфенил)-7-((диэтиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 159аF),

Rac-4-((5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-3-хлор-7-((диэтиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5а*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (Соед. No. 159bF),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-5а-(4-цианофенил)-7-((диэтиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 159сF),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*S*, 8*aS*)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5а,6,7,8-тетрагидро-8а*H*-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8,8а-диол (Соед. No. 160аF),

Rac-(5*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*R*, 8*aS*)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-

(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-
циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (Соед. No. 160bF),
Rac-метил (1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-3-
фенил-1a,2,3,3a-тетрагидро-
оксирено[2'',3'':1',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-
2-карбоксилат (Соед. No. 161F),
Rac-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-
(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-
циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ол (Соед. No. 162F),
Rac-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-
(пиридин-2-илсульфонил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-
циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (Соед. No. 163F),
Rac-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-7-
(пиридин-2-илсульфонил)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-
циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (Соед. No.
164F),
Rac-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-
6-фенил-5a,6,7,8-тетра-гидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-
b]пиридин-8a-ол (Соед. No. 165),
Rac-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-
(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-
циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ол (Соед. No. 166F),
Rac-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-
(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-
циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (Соед. No.
167F),
Rac-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-
(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-
циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (Соед. No.
168F),
Rac-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-8b-
гидрокси-3-фенил-3,3a,8b,8c-
тетрагидрооксето[3'',2'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-
b]пиридин-2(2aH)-он (Соед. No. 169F),
Rac-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-
(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-

циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b-ол (Соед. No. 170F),

Rac-4- ((4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -5- (аминометил) -4b-гидрокси-6- (гидроксиметил) -4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 171F),

Rac-(4bR, 5R, 7S, 7aR) -5- (аминометил) -7a- (4-бромфенил) -4-метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b-ол (Соед. No. 172F),

Rac-4- ((4bR, 5R, 7S, 7aR) -5- (аминометил) -4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 173F),

Rac-(5aR, 6S, 8R, 8aR) -8- (аминометил) -5a- (4-бромфенил) -3-хлор-6-фенил-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-b] пиридин-8a-ол (Соед. No. 174F),

Rac-4- ((5aR, 6S, 8R, 8aR) -8- (аминометил) -3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-b] пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 175F),

Rac-(5aR, 6S, 8R, 8aR) -8- (аминометил) -5a- (4-цианофенил) -8a-гидрокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-b] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 176F),

Rac-(5aR, 6S, 8R, 8aR) -5a- (4-бромфенил) -3-хлор-8- (морфолинометил) -6-фенил-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-b] пиридин-8a-ол (Соед. No. 177F),

Rac-4- ((5aR, 6S, 8R, 8aR) -3-хлор-8a-гидрокси-8- (морфолинометил) -6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-b] пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 178F),

Rac-(4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -7a- (4-бромфенил) -6- (гидроксиметил) -4-метокси-5- (морфолинометил) -7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b-ол (Соед. No. 179F),

Rac-4- ((4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -4b-гидрокси-6- (гидроксиметил) -4-метокси-5- (морфолино-метил) -7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 180F),

Rac-(4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -7a- (4-бромфенил) -5- ((2, 2-

дифторэтил) амино) метил) -6- (гидроксиметил) -4-метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b-ол (Соед. No. 181F),

Rac-4- ((4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -5- ((2, 2-дифторэтил) амино) метил) -4b-гидрокси-6- (гидроксиметил) -4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 182F),

Rac- (4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -7a- (4-бромфенил) -6- (гидроксиметил) -4-метокси-5- ((4-метилпиперазин-1-ил) метил) -7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b-ол (Соед. No. 183F),

Rac-4- ((4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -4b-гидрокси-6- (гидроксиметил) -4-метокси-5- ((4-метил-пиперазин-1-ил) метил) -7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 184F),

Rac- (4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -7a- (4-бромфенил) -6- (гидроксиметил) -4-метокси-5- ((оксетан-3-иламино) метил) -7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b-ол (Соед. No. 185F),

Rac-4- ((4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -4b-гидрокси-6- (гидроксиметил) -4-метокси-5- ((оксетан-3-иламино) -метил) -7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) -бензонитрил (Соед. No. 186F),

Rac- (4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -7a- (4-бромфенил) -6- (гидроксиметил) -4-метокси-7-фенил-5- ((пиридин-4-илметил) амино) метил) -5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b-ол (Соед. No. 187F),

Rac-4- ((4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR) -4b-гидрокси-6- (гидроксиметил) -4-метокси-7-фенил-5- ((пиридин-4-илметил) амино) метил) -4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 188F),

Rac-4- ((5aR, 6S, 7R, 8S, 8aS) -3-хлор-8, 8a-дигидрокси-6-фенил-7- (пиридин-2-илтио) -6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-b] пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 189F),

Rac- (5aR, 6S, 8aS) -5a- (4-бромфенил) -3-хлор-8-этинил-8, 8a-

дигидрокси-*N,N*-диметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксаимид (Соед. No. 190F),

Rac-(5аR,6*S*,8а*S*)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-*N,N*-диметил-6-фенил-8-(проп-1-ин-1-ил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксаимид (Соед. No. 191F),

Rac-(4bR,7*S*,7аR)-7а-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-*N,N*-диметил-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксаимид (Соед. No. 192F),

Rac-метил(4b*S*,5*R*,6*R*,7аR)-4b,5-дигидрокси-7а-(4-йодфенил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксилат (Соед. No. 193F),

Rac-4-((4b*S*,5*R*,6*S*,7*S*,7аR)-6-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7аН-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-7а-ил)бензонитрил (Соед. No. 194F),

Rac-(5аR,6*S*,7*S*,8*R*,8а*S*)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7-((2,2-дифторэтил)амино)метил)-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*c*]пиридин-8,8а-диол (Соед. No. 195F),

Rac-4-((5аR,6*S*,7*S*,8*R*,8а*S*)-3-хлор-7-((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*c*]пиридин-5а-ил)бензонитрил (Соед. No. 196F),

Rac-(5аR,6*S*,7*S*,8*R*,8а*S*)-5а-(4-цианофенил)-7-((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*c*]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 197F),

4-((5аR,6*S*,7*S*,8*R*,8а*S*)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*c*]пиридин-5а-ил)бензонитрил (Соед. No. 198аF),

Rac-(5аR,6*S*,7*S*,8*R*,8а*S*)-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-6-фенил-5а,7,8,8а-

тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил
(Соед. No. 198bF),

Rac-(5aR, 6S, 7R, 8R, 8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-1-метокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ол (Соед. No. 199F),

Rac-(5aR, 6S, 7R, 8R, 8aR)-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 200F),

Rac-(4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-5-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (Соед. No. 201F),

Rac-4-((4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-5-((2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (Соед. No. 202F),

Rac-(4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (Соед. No. 203F),

Rac-4-((4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (Соед. No. 204F),

Rac-(4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-((диметиламино)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (Соед. No. 205F),

Rac-4-((4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-5-((диметиламино)метил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (Соед. No. 206F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-

5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 207aF),

Rac-4-((5аR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-7-((3, 3-дифторазетидин-1-ил) метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8а-тетрагидро-5аН-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 207bF),

Rac-(5аR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5а-(4-цианофенил)-7-((2, 2-дифторэтил) (метил) амино) метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 208aF),

Rac-4-((5аR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-7-((2, 2-дифторэтил) (метил) амино) метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8а-тетрагидро-5аН-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 208bF),

Rac-(5аR, 6S, 7R, 8R, 8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8-((диметиламино) метил)-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5а, 6, 7, 8-тетрагидро-8аН-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-8а-ол (Соед. No. 209F),

Rac-(5аR, 6S, 7R, 8R, 8aR)-5а-(4-цианофенил)-8-((диметиламино) метил)-8а-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 210F),

Rac-(5аR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5а-(4-цианофенил)-7-((3-фторазетидин-1-ил) метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 211aF),

Rac-4-((5аR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-7-((3-фторазетидин-1-ил) метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8а-тетрагидро-5аН-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 211bF),

(5аR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-7-(Азетидин-1-илметил)-5а-(4-цианофенил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 212F),

Rac-(5аR, 6S, 7R, 8R, 8aR)-5а-(4-цианофенил)-8-((4, 4-дифторпиперидин-1-ил) метил)-8а-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-

метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 213F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-((3, 3-диметилморфолино)метил)-6-фенил-5а, 6, 7, 8-тетрагидро-8аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-*b*]пиридин-8, 8а-диол (Соед. No. 214F),

Rac-((5aR, 6S, 7R, 8R, 8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-7-ил)(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метанон (Соед. No. 215F),

Rac-((5aR, 6S, 7R, 8R, 8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-7-ил)(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метанон (Соед. No. 216F),

Rac-4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-7-((3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (Соед. No. 217F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-((3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 218F),

Rac-((5aR, 6S, 7R, 8R, 8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-7-ил)(1, 1-дифтор-4-азаспиро[2.3]гексан-4-ил)метанон (Соед. No. 219F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-((1, 1-дифтор-4-азаспиро[2.3]гексан-4-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5а, 6, 7, 8-тетрагидро-8аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-8, 8а-диол (Соед. No. 220F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-((1, 1-дифтор-4-азаспиро[2.3]гексан-4-ил)метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 221F),

Rac-4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-7-((1, 1-дифтор-4-азаспиро[2.3]гексан-4-ил)метил)-8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-

5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 222F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-((метиламино)метил)-6-фенил-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-8, 8a-диол (Соед. No. 223F),

Rac-4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-7-((метиламино)метил)-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 224F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-цианофенил)-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-7-((метиламино)метил)-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 225F),

Rac-(4bR, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-((трет-бутиламино)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b-ол (Соед. No. 226F),

Rac-(5aR, 6S, 7R, 8S, 8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-((диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-b] пиридин-8-карбонитрил (Соед. No. 227F),

Rac-(5aR, 6S, 7R, 8S, 8aR)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-7-((диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-b] пиридин-8-карбонитрил (Соед. No. 228F),

Rac-(5aR, 6S, 7R, 8R, 8aS)-5a-(4-бромфенил)-8, 8a-дигидрокси-1, 3-диметокси-N, N-диметил-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-7-карбоксамид (Соед. No. 229F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-((диметиламино)метил)-1, 3-диметокси-6-фенил-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-8, 8a-диол (Соед. No. 230F),

4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-7-((диметиламино)метил)-8, 8a-дигидрокси-1, 3-диметокси-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 231F),

Rac-4-((5*aR*, 6*S*, 7*S*, 8*R*, 8*aS*)-7-(диэтиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (Соед. No. 232F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-6-(метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-7-фенил-4*b*,5,6,7-тетрагидро-7аН-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрил (Соед. No. 233F),

Rac-(4*bR*, 5*R*, 7*S*, 7*aR*)-7а-(4-(аминометил)фенил)-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7а-тетрагидро-4*bH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4*b*-ол (Соед. No. 234F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7а-(4-бромфенил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метанон (Соед. No. 235F),

Rac-4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)метил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*,5,6,7-тетрагидро-7аН-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрил (Соед. No. 236F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7а-(4-бромфенил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-*N*-метил-*N*-(оксетан-3-ил)-7-фенил-4*b*,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 237F),

Rac-4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-6-(метил(оксетан-3-ил)амино)метил)-7-фенил-4*b*,5,6,7-тетрагидро-7аН-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрил (Соед. No. 238F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7а-(4-бромфенил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-*N*-(оксетан-3-ил)-7-фенил-4*b*,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 239F),

Rac-4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-6-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-4*b*,5,6,7-тетрагидро-7аН-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрил (Соед. No. 240F),

Rac-4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-6-

(((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил) метил) амино) метил) -7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 241F),

Rac-4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-6-(((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил) метил) амино) метил) -7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 242F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-(*трет*-бутил(метил) амино) метил) -4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 243F),

Rac-4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-(циклопропиламино) метил) -4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 244F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-*N*-циклопропил-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-*N*-метил-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 245F),

Rac-4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-(циклопропил(метил) амино) метил) -4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 246F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-*N*-(2-фторэтил) -4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-*N*-метил-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 247F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-(2-фторэтил) (метил) амино) метил) -4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 248F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-*N*-метил-*N*-((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил) метил) -7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 249F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-6-

((метил ((1-метил-1*H*-пиразол-5-ил) метил) амино) метил) -7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*c*] пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 250F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-метокси-*N*-метил-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*c*] пиридин-6-карбоксаимид (Соед. No. 251F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*, 5-дигидрокси-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил) (метил) амино) метил)-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*c*] пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 252F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-*N*-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-метокси-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*c*] пиридин-6-карбоксаимид (Соед. No. 253F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*, 5-дигидрокси-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил) амино) метил)-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*c*] пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 254F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-((диметиламино) метил)-4-метокси-7-фенил-7*a*-(*p*-толил)-5, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-4*bH*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*c*] пиридин-4*b*, 5-диол (Соед. No. 255F),

(4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-((диметиламино) метил)-4-метокси-7-фенил-7*a*-(*p*-толил)-5, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-4*bH*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*c*] пиридин-4*b*, 5-диол (Соед. No. 256F),

Rac-((4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*c*] пиридин-6-ил) (пиперидин-1-ил) метанон (Соед. No. 257F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиперидин-1-илметил)-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*c*] пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 258F),

Rac-4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-(((2-фторэтил) амино) метил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-*c*] пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 259F),

Rac-((4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-метил-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Соед. No. 260F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-6-((2-метоксиэтил) (метил) амино) метил)-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 261F),

Rac-(4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-*N*-(2-метоксиэтил)-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-6-карбоксамида (Соед. No. 262F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-6-((2-метоксиэтил) амино) метил)-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил гидрохлорид (Соед. No. 263F),

Rac-((1*R*, 5*S*)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил) ((4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-6-ил) метанон (Соед. No. 264F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-((1*R*, 5*S*)-3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил) метил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента [4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 265F),

Rac-((1*R*, 5*S*)-3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил) ((4*bS*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 6, 7, 7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-6-ил) метанон (Соед. No. 266F),

Rac-4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-((1*R*, 5*S*)-3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил) метил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 267F),

4-((4*bS*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7*aR*)-6-((1*R*, 5*S*)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил) метил)-4*b*, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*, 5, 6, 7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-*c*]пиридин-7*a*-ил) бензонитрил (Соед. No. 268F),

Rac-(3aR, 4R, 4aR, 9bS, 9cR)-4a-(4-(дифторметил)фенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3, 3a, 4, 4a, 9b, 9c-гексагидро-2H-оксазоло[4'', 5'':4', 5']циклопента[1', 2':4, 5]фуоро[2, 3-с]пиридин-2-он (Соед. No. 269F),

Rac-(4bS, 5R, 6R, 7R, 7aR)-6-амино-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4-метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-с]пиридин-4b, 5-диол (Соед. No. 270F),

Rac-(4bS, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b, 5-дигидрокси-4-метокси-N, N-диметил-7-фенил-4b, 6, 7, 7a-тетрагидро-5H-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-с]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 271F),

(4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR)-7a-(4-Хлорфенил)-6-(диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-с]пиридин-4b, 5-диол (Соед. No. 272F),

Rac-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)((4bS, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 6, 7, 7a-тетрагидро-5H-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-с]пиридин-6-ил)метанон (Соед. No. 273F),

4-((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR)-6-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)метил)-4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (Соед. No. 274F),

Rac-(3aR, 4S, 4aR, 9bS, 9cR)-4a-(4-бромфенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3, 3a, 4, 4a, 9b, 9c-гексагидро-2H-фуоро[3'', 2'':4', 5']циклопента[1', 2':4, 5]фуоро[2, 3-с]пиридин-2-он (Соед. No. 275F),

Rac-4-((4bS, 5R, 6R, 7S, 7aR)-6-(2-(диметиламино)этил)-4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (Соед. No. 276F),

Rac-(4bS, 5R, 6R, 7S, 7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b, 5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-N-(пиридин-3-илметил)-4b, 6, 7, 7a-тетрагидро-5H-циклопента[4, 5]фуоро[2, 3-с]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 277F),

4-((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR)-4b, 5-дигидрокси-4-метокси-6-(метил(пиридин-3-илметил)амино)метил)-7-фенил-4b, 5, 6, 7-

тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 278F),

Rac-(4b*S*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7a*R*)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил) (3,3-дифторпирролидин-1-ил) метанон (Соед. No. 279F),

4-(4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*)-6-((3,3-дифторпирролидин-1-ил) метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 280F),

Rac-(4b*S*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7a*R*)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил) фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил) (морфолино) метанон (Соед. No. 281F),

(4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*)-4-Метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-7a-(4-(трифторметил) фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (Соед. No. 282F),

Rac-(4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*)-4-метокси-6-((4-метилпиперазин-1-ил) метил)-7-фенил-7a-(4-(трифторметил) фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (Соед. No. 283F),

(4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*)-4-Метокси-6-((4-метилпиперазин-1-ил) метил)-7-фенил-7a-(4-(трифторметил) фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (Соед. No. 284F),

Rac-(4b*S*, 5*R*, 6*R*, 7*S*, 7a*R*)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил) фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (Соед. No. 285F),

(4b*S*, 5*R*, 6*S*, 7*S*, 7a*R*)-6-((2,2-дифторэтил) амино) метил)-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил) фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (Соед. No. 286F),

Rac-4-(4b*S*, 5*R*, 7*S*, 7a*R*)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No.

287F),

(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -5a- (4-Цианофенил) -7- ((3, 3-дифторазетидин-1-ил) метил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 288F),

Rac- (4bR, 7S, 7aR) -4-метокси-5- (морфолинометил) -7-фенил-7a- (4- (трифторметил) фенил) -5, 6, 7, 7a-тетрагидро-4bH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b-ол (Соед. No. 289F),

4- ((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR) -6- ((трет-бутиламино) метил) -4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 290F),

4- ((4bS, 5R, 6S, 7S, 7aR) -4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6- (((2, 2, 2-трифторэтил) амино) метил) -4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7aH-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7a-ил) бензонитрил (Соед. No. 291F),

Rac- (5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -7- (аминометил) -5a- (4-бромфенил) -3-хлор-1-метокси-6-фенил-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-8, 8a-диол (Соед. No. 292F),

Rac- (5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -7- (аминометил) -5a- (4-цианофенил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 293F),

Rac-4- ((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -7- (аминометил) -3-хлор-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 294F), и

Rac- (5aR, 6S, 7R, 8R, 8aS) -5a- (4-бромфенил) -3-хлор-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-7-карбоновая кислота (Соед. No. 295F).

В другом варианте осуществления соединения согласно Формуле I выбраны из следующих соединений:

(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS) -7- ((Диметиламино) метил) -8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a- (4- (трифторметил) фенил) -5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил

(Соед. No. 147F),

4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-Хлор-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-7-((4-метилпиперазин-1-ил) метил)-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 198aF),

(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-7-(Азетидин-1-илметил)-5a-(4-цианофенил)-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 212F),

(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-Хлорфенил)-7-((диметиламино) метил)-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 145F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-7-((диметиламино) метил)-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил) фенил)-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-8, 8a-диол (Соед. No. 144F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил) фенил)-7-((диметиламино) метил)-1-метокси-6-фенил-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-8, 8a-диол (Соед. No. 143F),

Rac-(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-5a-(4-хлорфенил)-7-((диметиламино) метил)-1-метокси-6-фенил-5a, 6, 7, 8-тетрагидро-8aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-8, 8a-диол (Соед. No. 142F),

Rac-4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-7-((2, 2-дифторэтил) амино) метил)-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 196F),

(5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-5a-(4-Цианофенил)-7-((диметиламино) метил)-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a, 7, 8, 8a-тетрагидро-6H-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 139F),

Rac-4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-7-((3, 3-дифторазетидин-1-ил) метил)-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6, 7, 8, 8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4, 5]фуоро[3, 2-с]пиридин-5a-ил) бензонитрил (Соед. No. 207bF),

Rac-4-((5aR, 6S, 7S, 8R, 8aS)-3-хлор-8, 8a-дигидрокси-1-метокси-

7-(морфолинометил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 152F),

Рас-4-((5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS)-3-хлор-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 157bF),

Рас-4-((5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 158bF),

4-((5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS)-7-((диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 231F),

Рас-4-((5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS)-3-хлор-7-((диэтиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 159bF),

4-((5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS)-3-Хлор-7-((диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил) бензонитрил (Соед. No. 140F),

Рас-(5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS)-5а-(4-(диформетил)фенил)-7-((диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 146F),

(5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS)-5а-(4-Цианофенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 151F),

Рас-(5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS)-5а-(4-цианофенил)-7-((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 197F),

Рас-(5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS)-5а-(4-цианофенил)-7-((3,3-

дифторазетидин-1-ил) метил) -8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 207аF),

Rac- (5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS) -5а- (4-цианофенил) -7- ((4, 4-дифторпиперидин-1-ил) метил) -8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 157сF),

Rac- (5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS) -5а- (4-цианофенил) -7- ((3, 3-дифторпирролидин-1-ил) метил) -8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 153F),

Rac- (5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS) -5а- (4-цианофенил) -7- ((диэтиламино) метил) -8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 159сF),

Rac- (5аR, 6S, 7S, 8R, 8аS) -5а- (4-цианофенил) -8, 8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7- (пирролидин-1-илметил) -5а, 7, 8, 8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4, 5] фуоро [3, 2-с] пиридин-3-карбонитрил (Соед. No. 158сF),

Rac-4- ((4bR, 5R, 6R, 7S, 7аR) -4b-гидрокси-6- (гидроксиметил) -4-метокси-5- (морфолино-метил) -7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7аН-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7а-ил) бензонитрил (Соед. No. 180F),

Rac-4- ((4bR, 5R, 6R, 7S, 7аR) -5- ((диметиламино) метил) -4b-гидрокси-6- (гидроксиметил) -4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7аН-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7а-ил) бензонитрил (Соед. No. 206F),

4- ((4bS, 5R, 6S, 7S, 7аR) -6- ((Диметиламино) метил) -4b, 5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b, 5, 6, 7-тетрагидро-7аН-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-7а-ил) бензонитрил (Соед. No. 66F),

(4bS, 5R, 6S, 7S, 7аR) -7а- (4-Хлорфенил) -6- ((диметиламино) метил) -4-метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7а-тетрагидро-4bН-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b, 5-диол (Соед. No. 272F),

(4bS, 5R, 6S, 7S, 7аR) -7а- (4- (Дифторметил) фенил) -6- ((диметиламино) метил) -4-метокси-7-фенил-5, 6, 7, 7а-тетрагидро-4bН-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b, 5-диол (Соед. No. 106F), и

(4bS, 5R, 6S, 7S, 7аR) -6- ((Диметиламино) метил) -4-метокси-7-фенил-7а- (4- (трифторметил) фенил) -5, 6, 7, 7а-тетрагидро-4bН-циклопента [4, 5] фуоро [2, 3-с] пиридин-4b, 5-диол (Соед. No. 107F).

В другом варианте осуществления соединения согласно формуле I выбраны из представленных в табл. 1.

Соединения согласно формуле I по изобретению могут быть изотопно мечены путем замены одного или более атомов атомом, имеющим отличную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения согласно формуле I, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора или йода. Примерами таких изотопов являются ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. Эти меченные радиоактивным изотопом соединения могут использоваться для измерения биораспределения, концентрации в ткани и кинетики транспорта и экскреции из биологических тканей, включая пациента, которому вводят такое меченое соединение. Меченые соединения также используются для определения терапевтической эффективности, места или способа действия и аффинности связывания кандидата в терапевтические сред-

ства с фармакологически важной мишенью. Некоторые радиоактивно меченные соединения согласно формуле I, поэтому, могут быть использованы в лекарственных исследованиях и/или исследованиях распределения в ткани. Радиоактивные изотопы тритий, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , особенно полезны с этой целью ввиду их простоты инкорпорации и готовых средств детекции.

Замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т.е. ^2H , предоставляет определенные терапевтические преимущества, следующие из большей метаболической стабильности, например увеличенного *in vivo* периода полужизни соединений, содержащих дейтерий. Замещение водорода дейтерием может уменьшить дозу, требуемую для терапевтического эффекта, и, следовательно, может быть предпочтительным в исследованиях или клинической практике.

Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , дает меченные аналоги соединений по изобретению, которые могут быть использованы в исследованиях позитрон-эмиссионной томографии (PET), например, для исследования занятия рецептора субстратом. Изотопно-меченные соединения согласно формуле I могут быть в целом получены стандартными методами, известными специалисту, или процессами, аналогичными описанным в разделе Примеры получения и Примеры, как использовано ниже, с использованием подходящего изотопно-меченного реактива.

Варианты осуществления изобретения, раскрытого здесь, также включают продукты метаболизма *in vivo* соединений согласно формуле I. Такие продукты могут следовать, например, из окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.п. процессов, прежде всего, вследствие ферментативной активности после введения соединения по изобретению. Соответственно, изобретение включает соединения, возникающие как побочные продукты ферментативной или неферментативной активности на соединении по изобретению после введения такого соединения млекопитающему в течение времени, достаточного для получения продукта метаболизма. Продукты метаболизма, в частности фармацевтически активные метаболиты, как правило, идентифицируются путем введения меченного радиоактивным изотопом соединения по изобретению в поддающейся обнаружению дозе пациенту, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, в течение достаточного промежутка времени, в течение которого происходит метаболизм, и выделения продуктов метаболизма из мочи, крови или других биологических образцов, полученных от пациента, получающего меченное радиоактивным изотопом соединение.

Изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солевым формам соединений формулы I. В рамки изобретения входят соли присоединения как с кислотой, так и с основанием, которые образуют путем контакта фармацевтически подходящей кислоты или фармацевтически подходящего основания с соединением по изобретению.

В этом отношении "фармацевтически приемлемая соль присоединения с кислотой" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются биологически или иначе нежелательными, и образованными с неорганическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органическими кислотами, такими как, но не ограничиваясь ими, уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламиновая кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогептоновая кислота, глюконовая кислота, глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомасляная кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, памовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и т.п.

Точно так же "фармацевтически приемлемая соль присоединения с основанием" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иначе нежелательными. Эти соли получают добавлением неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают, но не ограничены ими, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т.п. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, но не ограничены ими, соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая натуральные замещенные амины, циклические амины и катионообменные смолы, такие как аммиак, изопропил-

амин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, деанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, новокаин, гидабамин, холин, бетаин, бенетамин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, полиаминные смолы и т.п. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

Часто кристаллизации приводят к сольвату соединения по изобретению. В рамках изобретения термин "сольват" относится к агрегату, включающему одну или более молекул соединения по изобретению с одной или более молекулами растворителя. Растворитель может быть водой, тогда сольват может быть гидратом. Также растворитель может быть органическим растворителем. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать как гидраты, включая моногидрат, дигидрат, гемигидрат, сесквигидрат, тригидрат, тетрагидрат и т.п., а также соответствующие сольватированные формы. Соединение по изобретению может быть истинными сольватами, в то время как в других случаях соединение по изобретению может просто сохранять адвентициальную воду или быть смесью воды плюс немного адвентициального растворителя.

"Стереизомер" относится к соединению, состоящему из одних и тех же атомов, соединенных одними и теми же связями, но имеющему различные пространственные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры и их смеси и включает "энантиомеры", которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются накладываются зеркальными отображениями друг друга.

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или несколько центров асимметрии и могут таким образом давать начало энантиомерам, диастереомерам и другим стереоизомерным формам, которые могут быть определены, с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)- или (S)-, или как (D)- или (L)- для аминокислот. Настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с помощью хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделением с использованием стандартных методов, например хроматографии и фракционной кристаллизации. Стандартные методы для получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Когда соединения, описанные здесь, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, соединения включают геометрические изомеры E и Z. Аналогично, все таутомерные формы также включены в рамки изобретения.

Термин "таутомер" относится к протонному сдвигу от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы.

Соединения по изобретению синтезируют с помощью стандартных способов синтеза и более конкретно с помощью обычных способов, отмеченных ниже.

Фармацевтические составы.

В одном варианте осуществления соединения согласно формуле I составляют в форме фармацевтически приемлемых композиций, содержащих соединение формулы I в количестве, эффективном для лечения определенного представляющего интерес заболевания или состояния после введения фармацевтической композиции млекопитающему. Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением могут включать соединение формулы I в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

В этом отношении "фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент" включают без ограничения любой адъювант, носитель, эксципиент, глидант, подсластитель, разбавитель, консервант, краску/краситель, усилитель аромата, сурфактант, смачивающий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент, стабилизатор, изотонический агент, растворитель или эмульгатор, апробированный Управлением по контролю за продуктами и лекарственными средствами США как являющийся приемлемым для использования у людей или домашних животных.

Далее "млекопитающее" включает человека и домашних животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), и недомашних животных, таких как дикие животные и т.п.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть получены путем объединения соединения по изобретению с подходящим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом и могут быть составлены в препараты в твердых, полутвердых, жидких или газообразных формах, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингаляционные препараты, гели, микросферы и аэрозоли. Типичные пути введения таких фармацевтических композиций включают, без ограничения, пероральный, топический, чрескожный, ингаляционный, парентеральный, подязычный, щечный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Термин "парентеральный" в рамках изобретения включает подкожные инъекции, внутривенную, внутримышечную, надчрев-

ную инъекцию или инфузию.

Фармацевтические композиции по изобретению составляют, чтобы обеспечить биологическую доступность активных ингредиентов, содержащихся в них, при введении композиции пациенту. Композиции, которые вводят лицу или пациенту, принимают форму одной или более лекарственных форм, где, например, таблетка может быть единственной лекарственной формой, и контейнер соединения по изобретению в форме аэрозоля может содержать множество единиц введения. Фактические способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалисту в данной области техники; например, см. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2 000). Вводимая композиция будет при любых обстоятельствах содержать терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения представляющего интерес заболевания или состояния в соответствии с раскрытием этого изобретения.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть в твердой или жидкой форме. В одном аспекте носитель(и) является макрочастицей так, чтобы композиции были, например, в форме таблетки или порошка. Носитель(и) может быть жидкостью, при этом композиции могут представлять собой, например, пероральный сироп, инъекруемую жидкость или аэрозоль, который может быть использован, например, в ингаляционном введении. Когда фармацевтическая композиция предназначена для перорального введения, она находится предпочтительно либо в твердой, либо в жидкой форме, причем полутвердая, полужидкая формы суспензии и геля включены в формы, которые рассматривают здесь как твердые или как жидкие.

Как твердая композиция для перорального введения фармацевтическая композиция может быть представлена в порошок, гранулу, прессованную таблетку, таблетку, капсулу, жевательную резинку, вафлю и т.п. Такая твердая композиция, как правило, содержит один или более инертных разбавителей или съедобных носителей. Кроме того, может присутствовать одно или более из следующего: связующие, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагакант или желатин; эксципиенты, такие как крахмал, лактоза или декстрины, разрыхлители, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, примогель, кукурузный крахмал и т.п.; лубриканты, такие как стеарат магния или Sterotex; глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластители, такие как сахароза или сахарин; ароматизаторы, такие как мята, метилсалицилат или апельсиновая отдушка; и краситель.

Когда фармацевтическая композиция находится в форме капсулы, например желатиновой капсулы, она может содержать в дополнение к материалам вышеупомянутого типа жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или масло.

Фармацевтическая композиция может быть в форме жидкости, например эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Жидкость может быть для перорального введения или для доставки инъекцией, как два примера. Когда она предназначена для перорального введения, предпочтительная композиция содержит в дополнение к соединениям по изобретению один или более агентов из числа подсластителя, консервантов, краски/красителя и усилителя аромата. В композиции, предназначенной для введения инъекцией, может быть включен один или более агентов из числа сурфактанта, консерванта, смачивающего агента, диспергирующего агента, суспендирующего агента, буфера, стабилизатора и изотонического агента.

Жидкие фармацевтические композиции по изобретению в форме растворов, суспензий или других подобных форм могут включать один или более следующих адъювантов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекции, физиологический раствор, предпочтительно физиологический солевой раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, нелетучие масла, такие как моно- или диглицериды, которые могут служить растворяющей или суспендирующей средой, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатирующие агенты, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и агенты для регулирования тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Парентеральный препарат может находиться в ампулах, шприцах для одноразового применения или изготовленных из стекла или пластмассы пузырьках для многократной дозы. Физиологический солевой раствор является предпочтительным адъювантом. Инъекцируемая фармацевтическая композиция предпочтительно является стерильной.

Жидкая фармацевтическая композиция по изобретению, предназначенная для парентерального введения или для перорального введения, должна содержать количество соединения по изобретению, таким образом, чтобы была получена подходящая дозировка.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть предназначена для топического введения, в этом случае носитель может соответственно включать раствор, эмульсию, мазь или загущающую основу. Основа, например, может включать одно или более из следующего: жидкий парафин, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, и эмульгаторы и стабилизаторы. Сгущающие агенты могут присутствовать в фармацевтической композиции для топического введения. Если она предназначена для чрескожного введения, композиция может включать

трансдермальный пластырь или устройство для ионтофореза.

Фармацевтическая композиция по изобретению может быть предназначена для ректального введения, в форме, например, суппозитория, который будет таять в прямой кишке и высвобождать лекарственное средство. Композиция для ректального введения может содержать масляную основу как подходящий раздражающий эксципиент. Такие основы включают, без ограничения, ланолин, масло какао и полиэтиленгликоль.

Фармацевтическая композиция по изобретению может включать различные материалы, изменяющие физическую форму твердой или жидкой лекарственной формы. Например, композиция может включать материалы, формирующие покровную оболочку вокруг активных ингредиентов. Материалы, формирующие покровную оболочку, обычно являются инертными и могут быть выбраны, например, из сахара, шеллака и других агентов энтеросолюбильного покрытия. Также активные ингредиенты могут быть заключены в желатиновую капсулу.

Фармацевтическая композиция по изобретению в твердой или жидкой форме может включать агент, связывающийся с соединением по изобретению и таким образом способствующий доставке соединения. Подходящие агенты, которые могут действовать таким образом, включают моноклональное или поликлональное антитело, белок или липосому.

Фармацевтическая композиция по изобретению может состоять из единиц введения, которые могут быть введены как аэрозоль. Термин "аэрозоль" используется для обозначения множества систем в пределах от таковых коллоидной природы до систем, состоящих из герметичных пакетов. Доставка может осуществляться с помощью сжиженного или сжатого газа или подходящей системы насоса, распределяющей активные ингредиенты. Аэрозоли соединений по изобретению могут быть доставлены в однофазных, бифазных или трехфазных системах доставки активного ингредиента(ов). Аэрозольная система доставки включает необходимый контейнер, активаторы, клапаны, подконтейнеры и т.п., которые вместе могут составлять набор. Специалист без дополнительного экспериментирования может определить предпочтительные аэрозоли.

Фармацевтические композиции по изобретению могут быть получены любой методологией, известной в данной области техники. Например, фармацевтическая композиция, предназначенная для введения инъекцией, может быть получена путем объединения соединения по изобретению со стерильной дистиллированной водой с формированием раствора. Сурфактант может быть добавлен для облегчения формирования гомогенного раствора или суспензии. Сурфактанты являются соединениями, нековалентно взаимодействующими с соединением по изобретению, чтобы облегчить растворение или гомогенное суспендирование соединения в водной системе доставки.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы I, вводят млекопитающему в количестве, достаточном для ингибирования активности eIF4A после введения, и предпочтительно с приемлемой токсичностью. Активность eIF4A соединения формулы I может быть определена специалистом, например, как описано в примерах, приведенных ниже. Подходящие концентрации и дозировки могут быть легко определены специалистом.

Терапевтическое применение.

Соединения по изобретению или их фармацевтически приемлемые соли вводят в терапевтически эффективном количестве, которое варьирует в зависимости от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения; метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и диету пациента; способ и время введения; уровень экскреции; комбинацию лекарственных средств; серьезность конкретного нарушения или состояния и переносимую пациентом терапию.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относятся к количеству соединения по изобретению, которое при введении млекопитающему, предпочтительно человеку, достаточно для осуществления лечения, как определено ниже, связанного с eIF4A состояния или заболевания у млекопитающего, предпочтительно человека. Количество соединения по изобретению, составляющее "терапевтически эффективное количество", варьирует в зависимости от соединения, состояния и его серьезности, способа введения и возраста млекопитающего, получающего лечение, но может обычно быть определено специалистом с учетом его собственных знаний и этого раскрытия.

Соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемые соли могут также быть введены одновременно с, до или после введения одного или более других терапевтических агентов. Такая комбинированная терапия включает введение единственного фармацевтического состава, содержащего соединение по изобретению и один или более дополнительных активных агентов, а также введение соединения по изобретению и каждого активного агента в его собственном отдельном фармацевтическом составе. Например, соединение по изобретению и другой активный агент могут быть введены пациенту вместе в единственной пероральной композиции, такой как таблетка или капсула, или каждый агент вводят в отдельных пероральных составах. Если используются отдельные составы, соединения по изобретению и один или более дополнительных активных агентов могут быть введены, по существу, в одно и то же время, т.е. параллельно, или в отдельные ступенчатые времена, т.е. последовательно; комбинированная терапия, как ее понимают, включает все эти режимы.

В некоторых вариантах осуществления раскрытые соединения могут быть использованы для ингибирования активности eIF4A и/или могут быть использованы в анализе сигнальной активности eIF4A в системах модели и/или для предотвращения, лечения или облегчения симптома, связанного с заболеванием, нарушением или патологическим состоянием, включающим eIF4A, предпочтительно у человека. Соединение, ингибирующее активность eIF4A, может быть использовано в предотвращении, лечении, облегчении или ослаблении симптомов или прогрессии заболеваний, связанных с бесконтрольным ростом, пролиферацией и/или выживанием клеток, аномальными клеточными иммунными ответами или аномальными клеточными воспалительными ответами, или заболеваний, сопровождающихся бесконтрольным ростом, пролиферацией и/или выживанием клеток, аномальными клеточными иммунными ответами или аномальными клеточными воспалительными ответами, в частности, при которых бесконтрольный рост, пролиферация и/или выживание клеток, аномальные клеточные иммунные ответы или аномальные клеточные воспалительные ответы опосредованы eIF4A, таких как, например, гематологические опухоли, солидные опухоли и/или их метастазы, включая лейкозы и миелодиспластический синдром, макроглобулинемию Вальденстрема и злокачественные лимфомы, например В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, волосатоклеточная лимфома, лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома и лимфома Беркитта, опухоли головы и шеи, включая опухоли головного мозга и мозговые метастазы, опухоли грудной клетки, включая немелкоклеточные и мелкоклеточные опухоли легкого, опухоли желудочно-кишечного тракта, эндокринные опухоли, опухоли молочной железы и другие гинекологические опухоли, урологические опухоли, включая опухоли почек, мочевого пузыря и предстательной железы, опухоли кожи и саркомы и/или их метастазы.

Кроме того, соединения по изобретению и их фармацевтические композиции являются кандидатами в терапевтические средства для профилактики и/или терапии цитокин-опосредованных заболеваний, таких как воспалительные заболевания, аллергии или другие состояния, связанные с провоспалительными цитокинами. Примеры воспалительных заболеваний включают без ограничения, хроническое или острое воспаление, воспаление суставов, такое как хронический воспалительный артрит, ревматоидный артрит, псориатический артрит, остеоартрит, ювенильный ревматоидный артрит, синдром Рейтера, ревматоидный травматический артрит, артрит при краснухе, острый синовит и подагрический артрит; воспалительные кожные заболевания, такие как солнечный ожог, псориаз, псориатическая эритродермия, пустулезный псориаз, экзема, дерматит, острое или хроническое формирование трансплантата, атопический дерматит, контактный дерматит, крапивницу и склеродермию; воспаление желудочно-кишечного тракта, такое как воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона и связанные состояния, неспецифический язвенный колит, колит и дивертикулит; нефрит, уретрит, сальпингит, оофорит, эндомиометрит, спондилит, системную красную волчанку и связанные нарушения, рассеянный склероз, астму, менингит, миелит, энцефаломиелит, энцефалит, флебит, тромбоз, респираторные заболевания, такие как астма, бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (COPD), воспалительное заболевание легких и респираторный дистресс-синдром взрослых и аллергический ринит; эндокардит, остеомиелит, ревматизм, ревматический перикардит, ревматический эндокардит, ревматический миокардит, ревматическое заболевание митрального клапана, ревматическое заболевание клапана аорты, простатит, простатит, спондилоартропатии, анкилозирующий спондилит, синовит, теносиновит, миозит, фарингит, ревматоидную полимиалгию, тендинит или бурсит плеча, подагру, псевдоподагру, васкулиты, воспалительные заболевания щитовидной железы, выбранные из гранулематозного тиреоидита, лимфоцитарного тиреоидита, инвазивного волокнистого тиреоидита, острого тиреоидита; тиреоидит Хашимото, болезнь Кавасаки, феномен Рейно, синдром Сьегрена, нейровоспалительное заболевание, сепсис, конъюнктивит, кератит, иридоциклит, оптический неврит, отит, лимфоаденит, назофарингит, синусит, фарингит, тонзиллит, ларингит, эпиглоттит, бронхит, пневмонит, стоматит, гингивит, эзофагит, гастрит, перитонит, гепатит, холелитиаз, холецистит, гломерулонефрит, болезнь Гудпасчера, серповидный гломерулонефрит, панкреатит, эндомиометрит, миометрит, метрит, цервицит, эндоцервицит, экзоцервицит, параметрит, туберкулез, вагинит, вульвит, силикоз, саркоидоз, пневмокониоз, пирез, воспалительные полиартропатии, псориатические артропатии, фиброз кишечника, бронхоэктаз и энтеропатические артропатии.

Кроме того, соединения по изобретению и их фармацевтические композиции являются кандидатами в терапевтические средства для профилактики и/или терапии фиброзных заболеваний, таких как различные формы фиброза, фибром или любого заболевания, дающего начало фиброзу в качестве первичного или вторичного симптома. Примеры фиброзных заболеваний включают без ограничения вирусный гепатит, гепатофиброз, фиброз печени, фиброз почек, шистосомоз, стеатогепатит (алкогольный или неалкогольный (NASH)), цирроз, идиопатический легочный фиброз (IPF), системный склероз (склеродермию), нефрогенный системный фиброз (NSF), диабет, невылеченную гипертензию, инфаркт миокарда, артериальную гипертензию, атеросклероз, рестеноз, макулярную дегенерацию, ретикулярную и витреальную ретинопатию, келоиды, гипертрофические шрамы, болезнь Крона и болезнь Альцгеймера.

Несмотря на то, что воспаление является объединяющим патогенным процессом этих заболеваний, существующие методы лечения позволяют лечить только симптомы заболевания, а не первопричины воспаления. Композиции согласно настоящему изобретению могут быть использованы для лечения и/или профилактики воспалительных заболеваний и связанных осложнений и нарушений.

Соответственно, некоторые варианты осуществления относятся к способу лечения eIF4A-зависимого состояния у млекопитающего, включающему введение млекопитающему эффективного количества фармацевтической композиции, как описано выше (т.е. фармацевтической композиции, включающей одно или более соединений формулы I).

Как описано выше, дерегуляция синтеза белка является обычным событием при человеческих раковых образованиях. Ключевым регулятором трансляционного контроля является eIF4E, активность которого является ключевым определяющим фактором онкогенности. Ингибиторы eIF4A являются подходящими кандидатами в терапевтические средства для лечения пролиферативных нарушений, таких как рак. Большое разнообразие раковых образований, включая солидные опухоли, лимфомы и лейкозы, поддается лечению композициями и способами, раскрытыми здесь. Типы рака, которые могут быть подвергнуты лечению, включают, но не ограничены ими, аденокарциному молочной железы, предстательной железы и толстой кишки; все формы бронхогенного рака легкого; миелоид; меланому; гепатому; нейробластому; папиллому; апудому; хористому; бранхиому; злокачественный карциноидный синдром; карциноидную болезнь сердца и карциному (например, Уокера, базально-клеточную, базально-плоскоклеточную, Брауна-Пирса, протоковую, опухоль Эрлиха, Кребса 2, клетку Меркеля, муцинозную, немелкоклеточную легкого, овсяноклеточную, папиллярную, скirroзную, бронхиальную, бронхогенную, плоскоклеточную и переходноклеточную). Дополнительные типы раковых образований, которые могут быть подвергнуты лечению, включают гистиоцитарные нарушения; лейкоз; злокачественный гистиоцитоз; болезнь Ходжкина; иммунопролиферативную болезнь тонкого кишечника; неходжкинскую лимфому; Т-клеточную лимфому, В-клеточную лимфому, волосатоклеточную лимфому, лимфому Беркитта, плазмцитому; ретикулоэндотелиоз; меланому; хондробластому; хондрому; хондросаркому; фиброму; фибросаркому; гигантоклеточные опухоли; гистиоцитому; липому; липосаркому; мезотелиому; миксому; миксосаркому; остеому; остеосаркому; хордому; краниофарингеому; дисгерминому; гамартому; мезенхимому; мезонефрому; миосаркому; амелобластому; цементому; одонтому; тератому; тимому; трофобластическую опухоль.

Другие раковые образования, которые могут быть подвергнуты лечению с помощью соединений по изобретению, включают без ограничения аденому; холангиому; холестеатому; циклиндрому; цистаденокарциному; кистозную аденому; зернистоклеточную опухоль; гинандробластому; гепатому; гидраденому; инсулому; опухоль из клеток Лейдига; папиллому; опухоль клеток Сертоли; текаклеточную опухоль; леймиому; лейомиосаркому; миобластому; миому; миосаркому; рабдомиому; рабдомиосаркому; эпендимому; ганглионеврому; глиому; медуллобластому; менингиому; нейрилеммому; нейробластому; нейроэпителиому; нейрофиброму; неврому; параганглиому; нехромафинную параганглиому.

В одном варианте осуществления соединения по изобретению являются кандидатами в терапевтические агенты для лечения раковых образований, таких как ангиокератома; ангиолимфоидная гиперплазия с эозинофилией; склерозирующая ангиома; ангиоматоз; гломангиома; гемангиоэндотелиома; гемангиома; гемангиоперицитомы; гемангиосаркома; лимфангиома; лимфангиомиома; лимфангиосаркома; пинеалома; карциносаркома; хондросаркома; филодная цистосаркома; фибросаркома; гемангиосаркома; лейомиосаркома; лейкосаркома; липосаркома; лимфангиосаркома; миосаркома; миксосаркома; рак яичника; рабдомиосаркома; саркома; неоплазмы; нейрофиброматозы; и цервикальная дисплазия.

В частном варианте осуществления настоящее раскрытие относится к способам лечения рака толстой кишки, рака ободочной и прямой кишки, рака желудка, рака щитовидной железы, рака легких, лейкоза, острого миелоидного лейкоза, рака поджелудочной железы, меланомы, множественной меланомы, рака мозга, первичного и вторичного рака ЦНС, включая злокачественную глиому и глиобластому, рак почек, рака предстательной железы, включая кастрационно-резистентный рак предстательной железы, рака яичника или рака молочной железы, включая тройной негативный, HER2 положительный и гормон-рецептор-положительный рак молочной железы. Согласно такому способу терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения согласно формуле I или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли может быть введено пациенту, у которого было диагностировано пролиферативное заболевание, такое как рак. Также фармацевтическая композиция, включающая по меньшей мере одно соединение согласно формуле I или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, может быть введена пациенту, у которого был диагностирован рак.

В некоторых вариантах осуществления соединения в соответствии с изобретением вводят пациенту с раком в комбинации с другими стандартными противораковыми терапиями, такими как лучевая терапия или хирургия. Радиационная терапия известна в данной области техники и включает рентгеновские методы лечения, такие как облучение γ -лучами, и радиофармацевтические методы лечения.

В некоторых вариантах осуществления соединения ингибиторы eIF4A по изобретению используют по меньшей мере с одним противораковым агентом. Противораковые агенты включают химиотерапевтические лекарственные средства.

Химиотерапевтический агент включает, но не ограничен ими, ингибитор функции хроматина, ингибитор топоизомеразы, лекарственное средство, ингибирующее микротрубочки, агент, повреждающий ДНК, антиметаболит (такой как антагонисты фолата, аналоги пиримидина, аналоги пурина и модифицированные сахаром аналоги), ингибитор синтеза ДНК, ДНК-интерактивный агент (такой как интеркали-

рующий агент) и ингибитор репарации ДНК.

Примеры химиотерапевтических агентов включают, без ограничения, следующие группы: антиметаболиты/противораковые агенты, такие как аналоги пиримидина (5-фторурацил, флоксуридин, капецитабин, гемцитабин и цитарабин) и аналоги пурина, антагонисты фолата и родственные ингибиторы (меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и 2-хлордеоксиаденозин (кладрибин)); антипролиферативные/антимитотические агенты, включая натуральные продукты, такие как алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин и винорелбин), разрушители микротрубочек, такие как таксан (паклитаксел, доцетаксел), винкристин, винбластин, нокадазол, эпотилоны и навелбин, эпидиподофиллотоксины (этопозид, тенипозид), агенты, повреждающие ДНК (актиномицин, амсакрин, антрациклины, блеомицин, бусульфид, камптотецин, карбоплатин, хлорамбуцил, цисплатин, циклофосфамид, цитоксан, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, эпирубин, гексаметилмеламиноксалиплатин, ифосфамид, мелфалан, мерхлоретамин, митомицин, митоксантрон, нитрозомочевина, пликамицин, прокарбазин, таксол, таксотер, темозоломид, тенипозид, триэтилентрифосфоридамид и этопозид (VP 16)); антибиотики, такие как дактиномицин (актиномицин D), даунорубин, доксорубин (адриамицин), идарубин, антрациклины, митоксантрон, блеомицин, пликамицин (митрамицин) и митомицин; ферменты (L-аспарагиназа, системно метаболизирующая L-аспарагин и лишаящая клетки, не имеющие возможности синтезировать их собственный аспарагин); антитромбоцитарные агенты; антипролиферативные/антимитотические алкилирующие агенты, такие как азотная горчица (мехлорэтамин, циклофосфамид и аналоги, мелфалан, хлорамбуцил), этиленимины и метилмеламины (гексаметилмеламин и тиотепа), алкилсульфонаты-бусульфид, нитрозомочевина (кармустин (BCNU) и аналоги, стрептозоцин), тразены-дакарбазинин (DTIC); антипролиферативные/антимитотические антиметаболиты, такие как аналоги фолиевой кислоты (метотрексат); платиновые координационные комплексы (цисплатин, карбоплатин), прокарбазин, гидроксимочевина, митотан, аминоксифенилметил; гормоны, гормональные аналоги (эстроген, тамоксифен, гoserelin, бикалутамид, nilутамид) и ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол); антикоагулянты (гепарин, синтетические соли гепарина и другие ингибиторы тромбина); фибринолитические агенты (такие как активатор плазминогена ткани, стрептокиназа и урокиназа), аспирин, дипиридамол, тиклопидин, клопидогрел, абциксимаб; антимиграционные агенты; антисекреторные агенты (бравелдин); иммуносупрессоры (циклоспорин, такролимус (FK-506), сиролимус (рапамицин), имуран, мофетил микофенолата); антиангиогенные соединения (TNP470, генистеин) и ингибиторы фактора роста (ингибиторы фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), ингибиторы фактора роста фибробластов (FGF)); блокатор рецептора ангиотензина; доноры оксида азота; антисмысловые олигонуклеотиды; антитела (трастузумаб, ритуксимаб); химерные рецепторы антигена; ингибиторы клеточного цикла и индукторы дифференцировки (третиноин); ингибиторы mTOR, ингибиторы топоизомеразы (доксорубин (адриамицин), амсакрин, камптотецин, даунорубин, дактиномицин, энипозид, эпирубин, этопозид, идарубин, иринотекан (CPT-11) и митоксантрон, топотекан, иринотекан), кортикостероиды (кортизон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизон и преднизолон); ингибиторы киназы трансдукции сигнала фактора роста; митохондриальные индукторы дисфункции, токсины, такие как холерный токсин, ризин, экзотоксин *Pseudomonas*, токсин аденилатциклазы *Bordetella pertussis*, или токсин дифтерии и активаторы каспазы; и разрушители хроматина.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор eIF4A в соответствии с настоящим изобретением используется одновременно в том же составе или в отдельных составах, или последовательно с дополнительным агентом(ами) как часть режима комбинированной терапии.

Ингибиторы eIF4A согласно формуле I, включая их соответствующие соли и фармацевтически приемлемые композиции соединений формулы I, являются также эффективным как терапевтические агенты для лечения или профилактики цитокин-опосредуемых нарушений, таких как воспаление у пациента, предпочтительно у человека. В одном варианте осуществления соединение или композиция в соответствии с изобретением особенно пригодны для лечения или профилактики заболевания, выбранного из хронического или острого воспаления, хронического воспалительного артрита, ревматоидного артрита, псориаза, COPD, воспалительного заболевания кишечника, септического шока, болезни Крона, неспецифического язвенного колита, рассеянного склероза и астмы.

Соединения по изобретению и их соответствующие соли и фармацевтически приемлемые композиции являются кандидатами в терапевтические средства для лечения связанных с мозгом нарушений, включая без ограничения аутизм, синдром хрупкой X-хромосомы, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Лечение осуществляют путем введения пациенту соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой солевой формы или фармацевтически приемлемой композиции соединения формулы I или его соли.

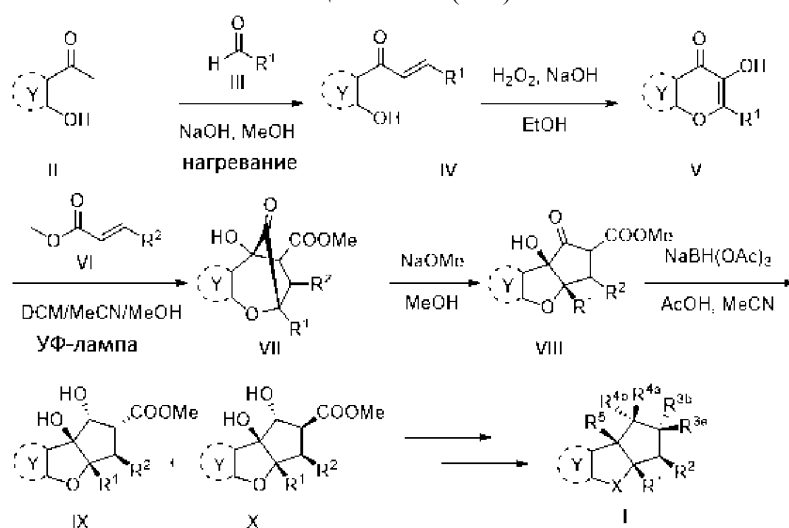
Изобретение также относится к применению соединений по изобретению или фармацевтически приемлемого состава соединения по изобретению как ингибитора активности eIF4A. Такое ингибирование достигается путем контакта клетки, экспрессирующей eIF4A, с соединением или фармацевтически приемлемым составом, чтобы понизить или ингибировать активность eIF4A, обеспечить терапевтическую эффективность для eIF4A-зависимого состояния у млекопитающего.

Терапевтически эффективные дозировки соединения согласно формуле I или композиции соедине-

ния формулы I обычно составляют приблизительно от 1 до 2000 мг/день, от приблизительно 10 до приблизительно 1000 мг/день, от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг/день, от приблизительно 10 до приблизительно 250 мг/день, от приблизительно 10 до приблизительно 100 мг/день или от приблизительно 10 до приблизительно 50 мг/день. Терапевтически эффективные дозировки могут быть введены в одной или многократных дозах. Следует понимать, однако, что конкретные дозы соединений по изобретению для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, таких как возраст, пол, масса тела, общее состояние здоровья, диета, индивидуальная реакция получающего лечение пациента, время введения, серьезность заболевания, подвергаемого лечению, активность конкретного вводимого соединения, лекарственная форма, способ нанесения и сопутствующее лечение. Терапевтически эффективное количество для данной ситуации будет легко определено обычным экспериментированием в рамках знаний и суждения обычного клинического специалиста или врача. В любом случае соединение или композицию вводят в дозировках и способом, обеспечивающими получение терапевтически эффективного количества на основании уникального состояния пациента.

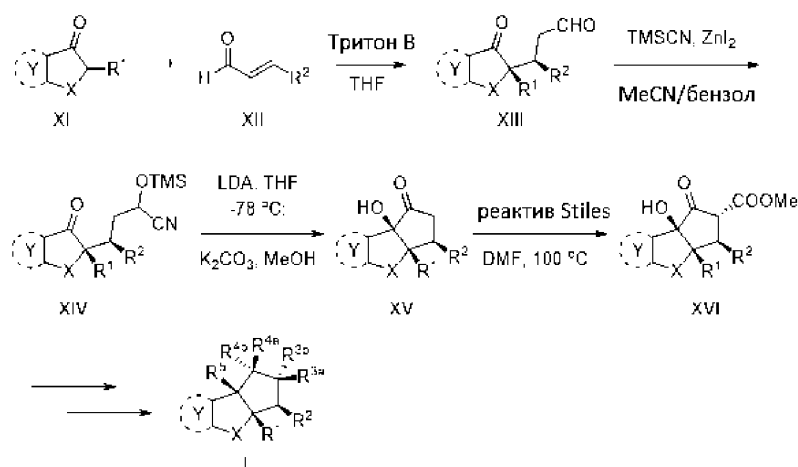
Общие способы синтеза

Общий способ (GM) 1



Формирование I (X=O) обеспечивают многоступенчатой синтетической последовательностью исходя из соединения II. Конденсация соединений II и III с последующей обработкой пероксидом водорода и гидроксидом натрия в этаноле дает промежуточное соединение V. Гидроксифлавоны V подвергают последовательности фотоциклоприсоединения, перегруппировки кетосла и направленного стереоселективного восстановления с получением диастереоизомерной смеси флаваглина IX и X. Удаление защитной группы и/или дальнейшая манипуляция с функциональной группой, при необходимости, дают соединение I (X=O). Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.

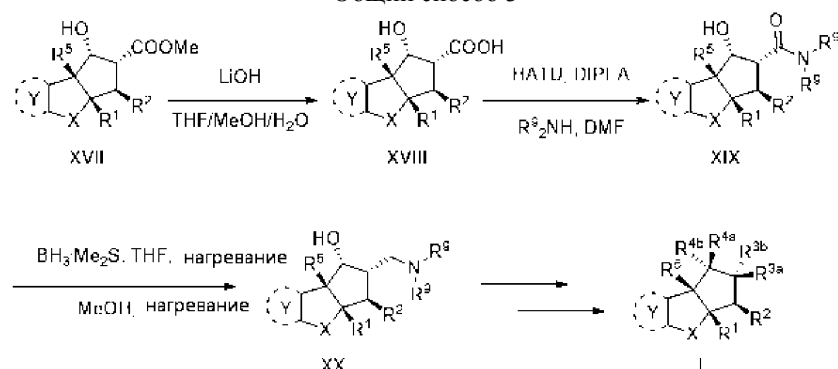
Общий способ 2



Также формирование соединения I (X как определен в описании) осуществляют синтетической последовательностью, описанной непосредственно выше. В этом синтезе реакция присоединения Майкла соединения XI с соединением XII дает желаемый продукт XIII в суп-конфигурации. Альдегид XIII подвергают действию триметилсилил цианида для получения цианогирина XIV. Формирование ацилоина

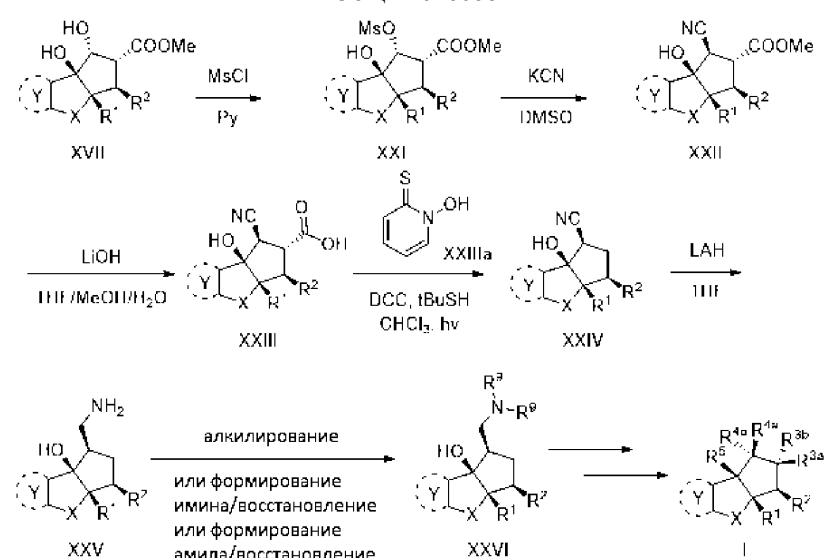
XV инициируют добавлением диизопропиламида лития к XIV с последующим удалением защитной группы полученной смеси карбонатом калия. Обработка XV избытком реактива Stiles в диметилформамиде при 100°C приводит к формированию кетоэфира XVI. Удаление защитной группы и/или дальнейшая манипуляция функциональной группы, при необходимости, дают соединение I. Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.

Общий способ 3

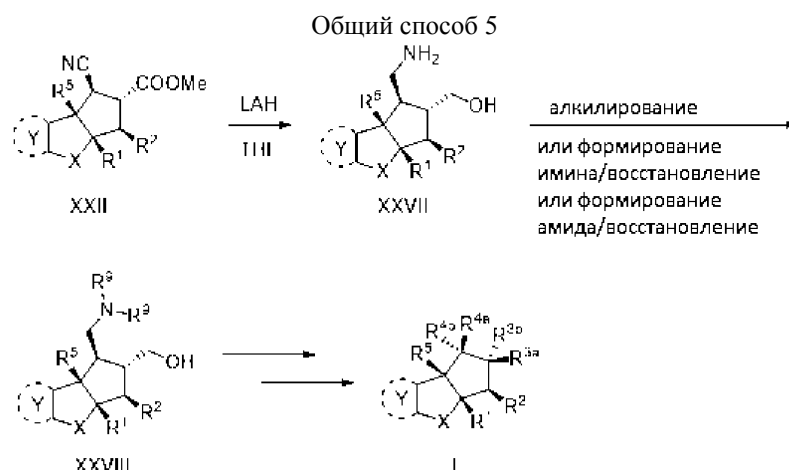


Формирование I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=-CH_2NR^9_2$) осуществляют многоступенчатой синтетической последовательностью, исходя из соединения XVII. Сложноэфирный гидролиз соединений XVII с последующим сочетанием амида с NHR^9_2 дает промежуточное соединение XIX. Амид XIX восстанавливают бораном после нагревания с получением амина XX. Удаление защитной группы и/или дальнейшая манипуляция функциональной группой, при необходимости, дают соединение I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=-CH_2NR^9_2$). Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.

Общий способ 4

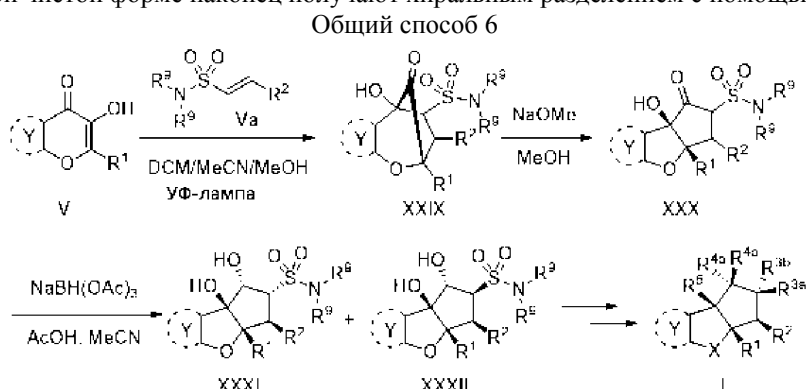


Формирование I (R^{3a} , R^{3b} и $R^{4b}=H$ и $R^{4a}=-CH_2NR^9_2$) осуществляют многоступенчатой синтетической последовательностью, исходя из соединения XVII. Соединение XVII обрабатывают метансульфонил хлоридом в пиридине с получением мезилата XXI. Стереоселективная замена мезилатной группы цианогруппой осуществляют с использованием цианида калия. Полученный сложный цианоэфир XXII гидролизуют с последующим радикальным декарбоксилированием Бартона для получения нитрила XXIV. Цианогруппу восстанавливают до первичного амина литий-алюминийгидридом. Функционализацию основной аминогруппы для получения амина XXVI осуществляют стандартными способами алкилирования, формирования имина/восстановления или формирования амида/восстановления. Удаление защитной группы и/или дальнейшая манипуляция функциональной группой, при необходимости, дают соединение I (R^{3a} , R^{3b} и $R^{4b}=H$ и $R^{4a}=-CH_2NR^9_2$). Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.

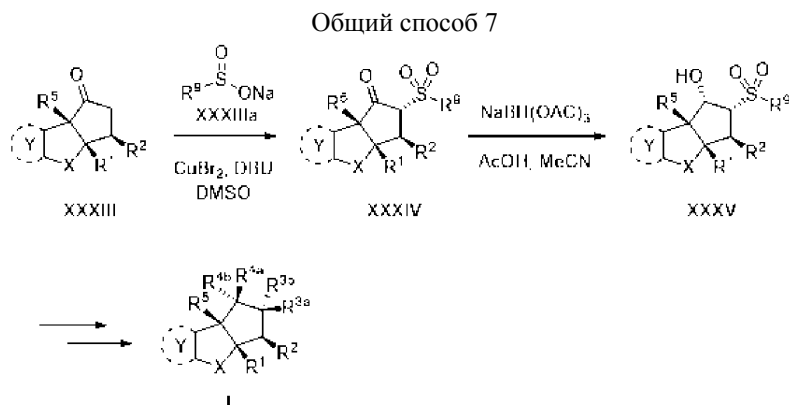


Формирование I (R^{3a} и $R^{4b}=\text{H}$, $R^{3b}=-\text{CH}_2\text{OH}$ и $R^{4a}=-\text{CH}_2\text{NR}^9$) осуществляют многоступенчатой синтетической последовательностью, исходя из соединения XXII. Соединение XXII восстанавливают литий-алюминийгидридом с получением соединения XXVII.

Функционализацию основной аминогруппы с получением амина XXVIII осуществляют стандартными способами алкилирования, формирования имина/восстановления или формирования амида/восстановления. Удаление защитной группы и/или дальнейшая манипуляция функциональной группой, при необходимости, дают соединение I (R^{3a} и $R^{4b}=\text{H}$, $R^{3b}=-\text{CH}_2\text{OH}$ и $R^{4a}=-\text{CH}_2\text{NR}^9$). Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.



Формирование I (R^{3a} или $R^{3b}=-\text{SO}_2\text{NR}^9$) осуществляют многоступенчатой синтетической последовательностью, исходя из гидроксифлавона V. V подвергают последовательности фотоциклоприсоединения, перестановки кетоспирта и направленного стереоселективного восстановления с получением диастереоизомерной смеси флаваглина XXXI и XXXII. Удаление защитной группы и/или дальнейшая манипуляция функциональной группой, при необходимости, дают соединение I (R^{3a} или $R^{3b}=-\text{SO}_2\text{NR}^9$). Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.

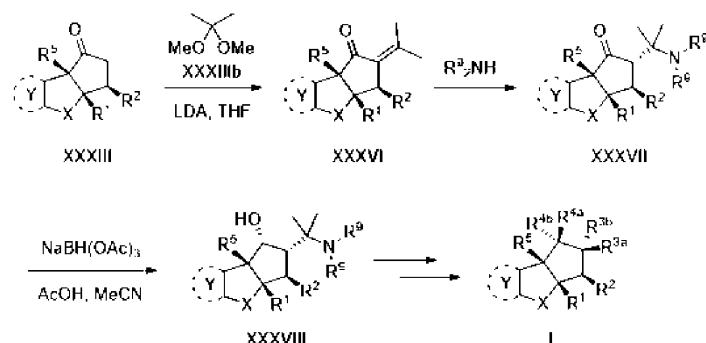


Формирование соединения I ($R^{3a}=\text{H}$ и $R^{3b}=-\text{SO}_2\text{R}^9$) осуществляют многоступенчатой синтетической последовательностью, исходя из соединения XXXIII. XXXIII подвергают действию сульфоната натрия XXXIIIa в присутствии бромид меди(II) и 1,8-диазобисцикло[5.4.0]ундец-7-ена с получением XXXIV. XXXIV восстанавливают с получением XXXV через триацетилборгидрид натрия. Удаление защитной

группы и/или дальнейшая манипуляция функциональной группой, при необходимости, генерируют соединение I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=SO_2R^9$). Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.

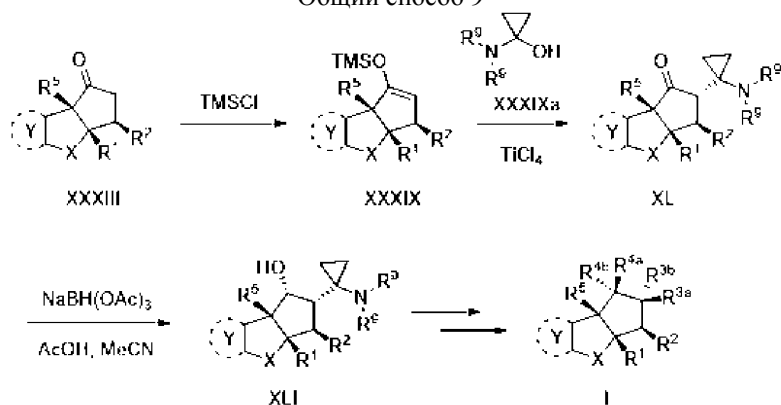
Соединение I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=SO_2R^9$) может также использоваться для формирования соединения I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=SO_2NR^9R^9$) с использованием стандартных способов, известных в области химии.

Общий способ 8



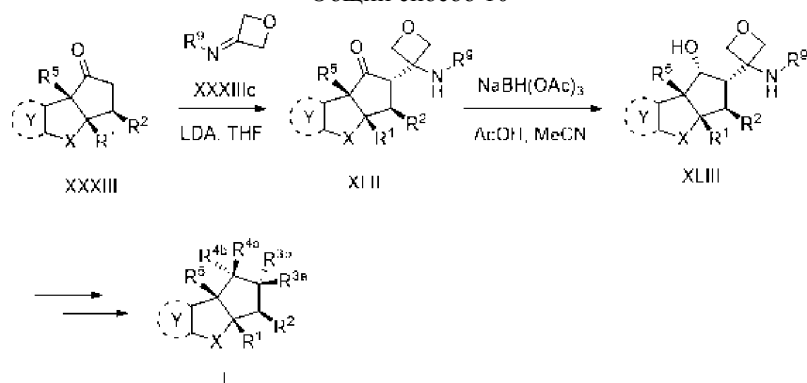
Формирование соединения I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=C(CH_3)_2NR^9$) осуществляют многоступенчатой синтетической последовательностью, исходя из соединения XXXIII. XXXIII обрабатывают диизопропиламидом лития, затем диметилацеталем XXXIIIb с получением енона XXXVI. XXXVI затем обрабатывают нуклеофилом с получением аддукта Майкла XXXVII. Кетонную группу восстанавливают через триацетилборгидрид натрия для получения соединения XXXVIII. Удаление защитной группы и/или дальнейшая манипуляция функциональной группой, при необходимости, дают соединение I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=C(CH_3)_2NR^9$). Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.

Общий способ 9



Формирование соединения I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=C(CH_2)_2NR^9$) осуществляют многоступенчатой синтетической последовательностью, исходя из соединения XXXIII. Триметилсилиленольный эфир XXXIII вводят в реакцию с соединением XXXIXa в присутствии тетрахлорида титана с получением соединения XL. XL восстанавливают через триацетилборгидрид натрия для получения соединения XLI. Удаление защитной группы и/или дальнейшая манипуляция функциональной группой, при необходимости, дают соединение I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=C(CH_2)_2NR^9$). Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.

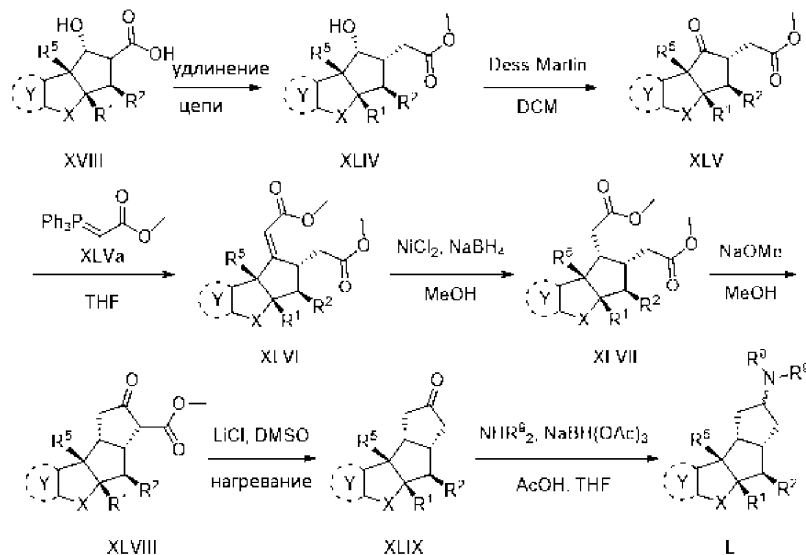
Общий способ 10



Формирование соединения I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=C(CH_2OCH_2)NHR^9$) осуществляют многоступенчатой

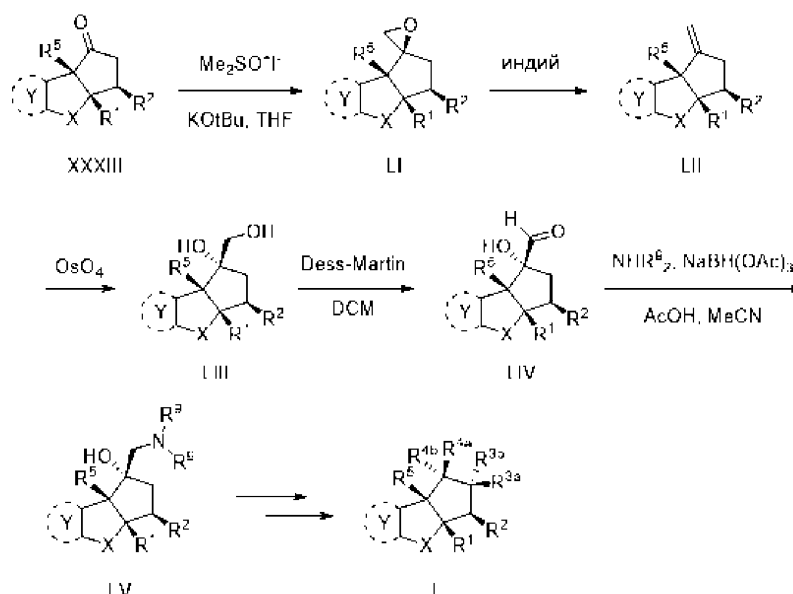
синтетической последовательностью, исходя из соединения XXXIII. Енолат XXXIII вводят в реакцию с соединением XXXIIIc для получения соединения XLII. XLII восстанавливают через триацетилборгидрид натрия для получения соединения XLIII. Удаление защитной группы и/или дальнейшая манипуляция функциональной группой, при необходимости, дают соединение I ($R^{3a}=H$ и $R^{3b}=C(CH_2OCH_2)NHR^9$). Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.

Общий способ 11



Формирование соединения L осуществляют многоступенчатой синтетической последовательностью, исходя из соединения XVIII. Удлинение цепи XVIII на один углерод через стандартные процедуры дает сложный эфир XLIV. XLIV окисляют с последующей обработкой с получением XLVa для производства олефина XLVI. Восстановление олефина с последующей конденсацией Дикмана дает соединение XLVIII. Декарбоксилирование XLVIII с последующим восстановительным аминированием дает соединение L. Соединение L в его диастереомерной и энантиомерной чистой форме наконец получают с помощью ВЭЖХ с обратной фазой и разделение хиральной ВЭЖХ.

Общий способ 12

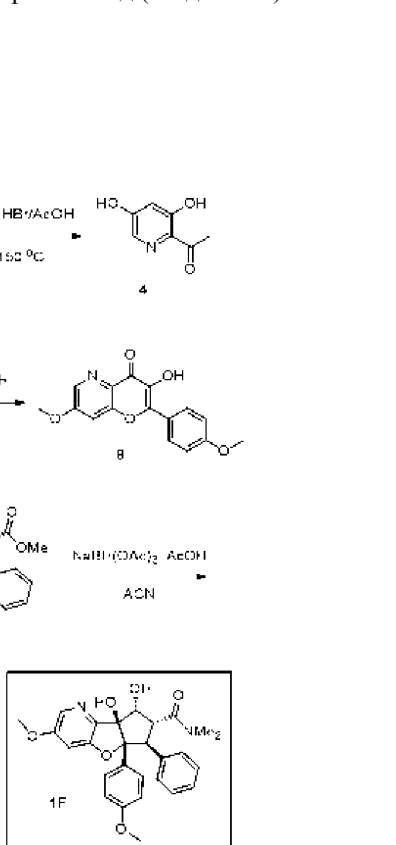


Формирование соединения I ($R^{4a}=CH_2NR^9$ и $R^{4b}=OH$) осуществляют многоступенчатой синтетической последовательностью, исходя из соединения XXXIII. XXXIII превращают в олефин LII с последующим диоксидированием в присутствии тетраоксида осмия с получением LIII. Первичную гидроксильную группу LIII селективно окисляют с последующим восстановительным аминированием для получения амина LV. Удаление защитной группы и/или дальнейшая манипуляция функциональной группой, при необходимости, дают соединение I ($R^{4a}=CH_2NR^9$ и $R^{4b}=OH$). Соединение I в его энантиомерной чистой форме наконец получают хиральным разделением с помощью ВЭЖХ.

В вышеописанных способах понятно, что если защитные группы используются во время синтеза

Примеры

(4-метоксифенил)-N,N-диметил-6-
арбоксаимид (соед. № 1F)



анол (80 мл) добавляли метоксид
с обратным холодильником
ниженным давлением и сырой про-
с получением осадка. Осажденное
од вакуумом с получением 3,5-
га. Выход: 42 г, 72%; MS (ESI) m/z

с сухом тетрагидрофуране (100 мл) капляма в течение 30 мин. Реакция шла в течение еще 12 ч. После промывали этилацетатом. Органические промывали над безводным сульфатом магния в течение 1 ч. Выводили в вакууме с получением 1-(3,5-дихлор-4-метилфенил)-3-метилбутан-2-ола: 30,0 г, 64,72%; MS (ESI) m/z

2-ил)этан-1-он (3, 30,0 г, 165,9 мл), реакционную смесь два удаляли при пониженном давлении, добавляли этилацетатом (100 мл). Органическим раствором сульфата натрия, фильтрованием 1-(3,5-дигидроксипиридин-2-

ил)этан-1-она (4) в форме коричневого масла. Выход: 9,0 г, 35%; MS (ESI) m/z 152.0 $[M-1]^+$.

Синтез 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)этан-1-она (5).

К раствору 1-(3,5-дигидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (4, 9,0 г, 58,8 ммоль) в ацетоне (100 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (24,3 г, 176,4 ммоль) с последующим добавлением метилиодида. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения растворитель отгоняли и добавляли воду (20 мл). Реакционную массу экстрагировали 5% метанолом в дихлорметане (100 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)этан-1-она (5) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 8,5 г, сырой.

Синтез (Е)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она (7).

К раствору 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)этан-1-она (5, 8,5 г, 50,8 ммоль) и гидроксида натрия (6,1 г, 152,0 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли 4-метоксibenзальдегид (6, 6,9 г, 50,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и затем высушивали под вакуумом с получением (Е)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она (7) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 9,0 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 286.23.

Синтез (4-метоксифенил)-3-гидрокси-7-метокси-2-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (8).

К раствору (Е)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она (7, 9,0 г, 31,5 ммоль) и гидроксида натрия (3,78 г, 94,7 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°C добавляли пероксид водорода (10,73 мл, 94,7 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию смесь охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (4-метоксифенил)-3-гидрокси-7-метокси-2-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (8) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,5 г, 37%; MS (ESI) m/z 452.19 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(7S,8S,9R)-9-гидрокси-3-метокси-6-(4-метоксифенил)-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилата (10).

Раствор 3-гидрокси-7-метокси-2-(4-метоксифенил)-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (8, 3,5 г, 11,3 ммоль) и метилциннамата (9, 19 г, 111,7 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 15 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(7S,8S,9R)-9-гидрокси-3-метокси-6-(4-метоксифенил)-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилата (10). Выход: 3,0 г, сырой.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-8a-гидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (11).

Сырое соединение гас-метил-(7S,8S,9R)-9-гидрокси-3-метокси-6-(4-метоксифенил)-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилат (10, 3,0 г) суспендировали в метаноле (30 мл) и обрабатывали 25% метоксида натрия в метаноле (30 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-8a-гидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (11, 3,0 г, сырой продукт).

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (12).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (8,27 г, 3,9 ммоль), гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-8a-гидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (11, 3,0 г, 6,5 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли уксусную кислоту (3,9 г, 66,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в гексанах. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (12). Выход: 1,2 г, 39,86%; MS (ESI) m/z 464.29 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (13).

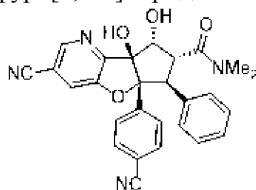
К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (12, 1,2 г, 2,5 ммоль) в метаноле и воде (3:1, 20 мл) добавляли гидроксид лития (1,49 г, 62,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали до 0°C и подкисляли 1М соляной кислоты до pH 2-3. Осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (13) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,9 г, 77,33%; MS (ESI) m/z 450.28 [M+1]⁺.

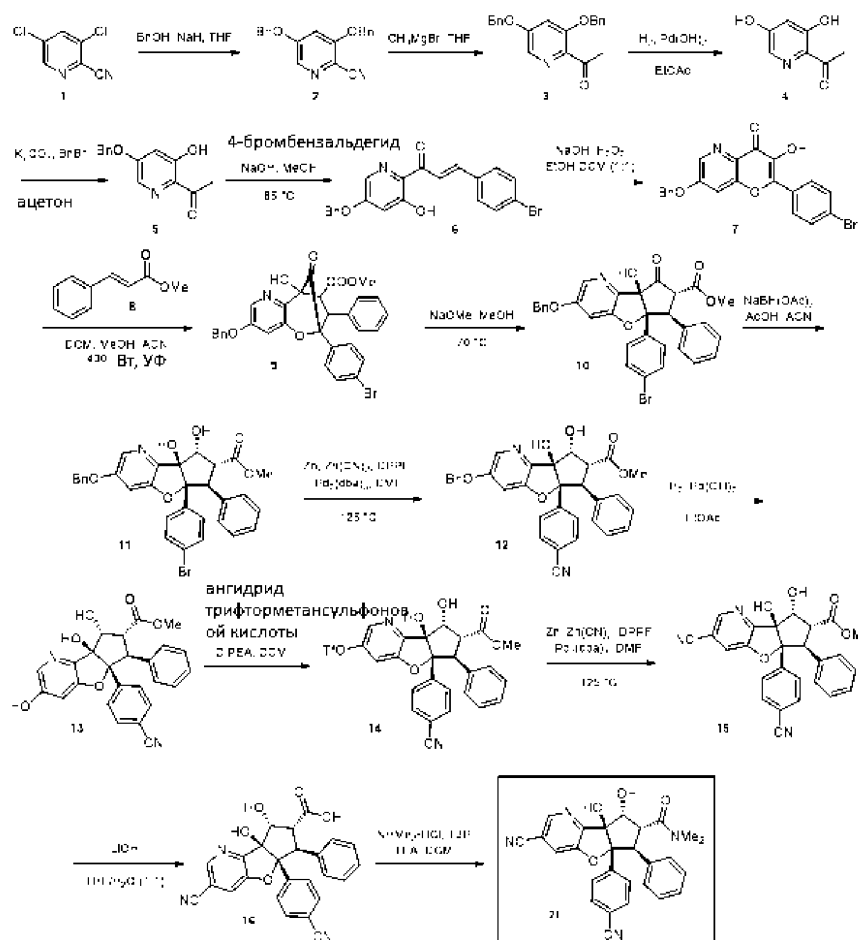
Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 1F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (13, 0,9 г, 2,0 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (1,15 г, 6,0 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,8 г, 6,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,55 г, 12,0 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли диметиламин гидрохлорид (0,814 г, 10,02 ммоль) при этой же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 70-90% этилацетата в гексанах с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-5a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 1F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,077 г, 7,33%; MS (ESI) m/z 477.22 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,09-7,00 (м, 4H), 6,94-6,98 (м, 1H), 6,86 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,64 (д, J=9,2 Гц, 2H), 5,61 (с, 1H), 5,05 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,84 (т, J=6 Гц, 1H), 4,31 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,09 (дд, J=13,2, 6,4 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

Пример 2. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 2F)





Синтез 3,5-бис(бензилокси)пиколионитрила (2).

К раствору 3,5-дихлорпиколионитрила (1, 65,0 г, 377,2 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли гидрид натрия (27,2 г, 1,13 моль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли бензиловый спирт (81,37 мл, 755 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. После завершения реакцию массу обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония при 0°C. Остаток растворяли в этилацетате (1000 мл), органический слой отделяли и промывали водой (2±200 мл), затем соевым раствором (100 мл). Органические фракции отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего концентрировали досуха и растирали с пентаном. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 3,5-бис(бензилокси)пиколионитрила (2) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 130,0 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 317,21 $[M+1]^+$.

Синтез 1-(3,5-бис(бензилокси)пиридин-2-ил)этан-1-он (3).

К раствору 3,5-бис(бензилокси)пиколионитрила (2, 70,0 г, 221,5 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (500 мл) метилмагнийбромид (78,37 мл, 664,5 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин при -30°C. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакцию массу обрабатывали 6М хлорида водорода и перемешивали в течение 2 ч. Сырой продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 1М раствором гидроксида натрия, водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3,5-бис(бензилокси)пиридин-2-ил)этан-1-она (3) в форме желтого масла. Выход: 82,0 г, 93,75%; MS (ESI) m/z 334,16.

Синтез 1-(3,5-дигидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (4).

К раствору 1-(3,5-бис(бензилокси)пиридин-2-ил)этан-1-она (3, 82,0 г, 246,2 ммоль) в этилацетате (500 мл) добавляли гидроксид палладия (34,47 г, 246,2 ммоль, влажность 50%). Реакционную смесь промывали дважды газообразным водородом и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч под давлением водорода. После завершения реакцию массу пропускали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3,5-дигидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (4) в форме коричневого масла. Выход: 40,0 г, 88,8%; MS (ESI) m/z 152,13 $[M-1]^+$.

Синтез 1-(5-(бензилокси)-3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-он (5).

К раствору 1-(3,5-дигидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (4, 40,0 г, 261,4 ммоль) в ацетоне (250 мл) карбонат калия (72,15 г, 522,8 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Добавляли бензил бромид (21,7 мл,

182,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 3 ч. После завершения летучие вещества удаляли при пониженном давлении и сырой остаток растворяли в этилацетате (200 мл) и промывали водой (2±150 мл) и соевым раствором (150 мл). Органические фракции отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего концентрировали досуха и растирали с пентаном. Твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 1-(5-(бензилокси)-3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (5) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 50,0 г, 94,1%; MS (ESI) m/z 244,04 $[M+1]^+$.

Синтез (E)-1-(5-(бензилокси)-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она (6).

К раствору 1-(5-(бензилокси)-3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (5, 50,0 г, 205,6 ммоль) и гидроксида натрия (24,69 г, 617,28 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 4-бромбензальдегид (38,06 г, 205,7 ммоль), реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. После завершения реакционную массу охлаждали и твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (E)-1-(5-(бензилокси)-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она (6) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 50,2 г, 59,64%; MS (ESI) m/z 410,05 $[M+1]^+$.

Синтез 7-(бензилокси)-2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (7).

К раствору (E)-1-(5-(бензилокси)-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она (6, 20,0 г, 48,8 ммоль) и гидроксида натрия (13,7 г, 342,2 ммоль) в смеси этанол:дихлорметан (1:1, 100 мл), пероксид водорода (15,11 мл, 684,5 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакционную массу охлаждали и нейтрализовали добавлением 6М хлорида водорода. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 7-(бензилокси)-2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (7) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 11,0 г, 53%; MS (ESI) m/z 424,03 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(7S,8S,9R)-3-(бензилокси)-6-(4-бромфенил)-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-*b*]пиридин-8-карбоксилата (9).

Раствор 7-(бензилокси)-2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (7, 11,0 г, 25,94 ммоль) и метилциннамата (8, 42,28 г, 259,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 15 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(7S,8S,9R)-3-(бензилокси)-6-(4-бромфенил)-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-*b*]пиридин-8-карбоксилата (9, 11,2 г, сырой продукт).

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (10).

Сырое соединение гас-метил-(7S,8S,9R)-3-(бензилокси)-6-(4-бромфенил)-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-*b*]пиридин-8-карбоксилат (9, 11,2 г) суспендировали в метаноле (100 мл) и обрабатывали 25% метоксида натрия в метаноле (110 мл) и нагревали смесь до 70°C в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, и сырой продукт обрабатывали раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (10). Выход: 11,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (11).

Вышеупомянутое сырое соединение (10, 11,0 г, сырой продукт) добавляли к раствору триацетоксиборгидрида натрия (23,4 г, 112,4 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) и уксусной кислоте (11,3 мл, 188,33 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в гексанах. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (11) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 5,7 г, 51,77%; MS (ESI) m/z 588,38 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (12).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (11, 5,0 г, 8,50 ммоль) в диметилформамиде добавляли при комнатной температуре цианид цинка (6,12 г, 52,0 ммоль) и цинк (0,055 г, 0,84 ммоль) и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добав-

ляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,124 г, 0,169 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,233 г, 0,254 ммоль), дегазацию продолжали в течение 5 мин и нагревали реакционную смесь при 125°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой, осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (12) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 4,4 г, 96,9%; MS (ESI) m/z 535,13 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-3,8,8a-тригидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (13).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (12, 2,5 г, 4,61 ммоль) в этилацетате (50 мл) гидроксид палладия (1,66 г, 11,6 ммоль, влажность 50%) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали газообразным водородом дважды и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч под давлением водорода. После завершения реакционную массу пропускали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-3,8,8a-тригидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (13) в форме коричневого масла. Выход: 2,01 г, 96,9%; MS (ESI) m/z 443,15 [M-1]⁻.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (14).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-3,8,8a-тригидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (13, 2,01 г, 4,52 ммоль) в дихлорметане (100 мл) в атмосфере азота N,N-диизопропилэтиламин (0,57 г, 4,41 ммоль) добавляли при -78°C с последующим добавлением ангидрида трифторметансульфоновой кислоты (0,765 мл, 3,78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 45 мин. После завершения реакционную массу обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия при 0°C. Сырой продукт экстрагировали дихлорметаном (100 мл) и органический слой промывали водой (2±50 мл), затем соевым раствором (50 мл). Органические фракции отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего концентрировали досуха и растирали с пентаном. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (14) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 2,01 г, 77,9%; MS (ESI) m/z 577,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (15).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (14, 2,0 г, 3,48 ммоль) в диметилформамиде добавляли при комнатной температуре цианид цинка (2,4 г, 20,09 ммоль) и цинк (0,027 г, 0,418 ммоль), реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (51,0 мг, 0,006 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (95 мг, 0,104 ммоль), продолжали дегазировать в течение 5 мин и нагревали реакционную смесь при 125°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой, осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (15) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,9 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 454,38 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (16).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (15, 1,9 г, 3,29 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:вода (3:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (0,237 г, 9,87 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную массу охлаждали до 0°C и подкисляли 1M хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (16) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,55 г, 31%; MS (ESI) m/z 438,32 [M-1]⁻.

Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоамида (соед. № 2F).

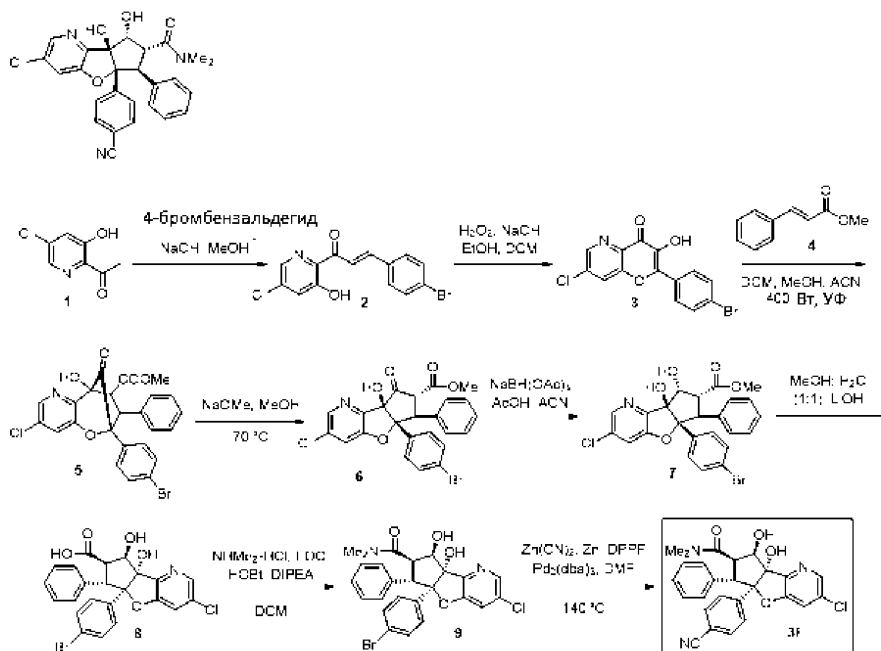
К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-

тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (16, 0,5 г, 1,1 ммоль) в дихлорметане (10 мл), триэтиламин (0,46 мл, 3,4 ммоль) и диметиламин-хлорид водорода (0,139 г, 1,17 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали в течение 5 мин и обрабатывали ангидридом пропил-фосфоновой кислоты (0,139 мл, 1,7 ммоль, 50% в этилацетате) при той же температуре, реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 70-90% этилацетата в гексанах с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (гас-соед. № 2F) в форме твердого вещества белого цвета. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6±250) мм]. Выход: 160 мг, 30%; пик 1 (соед. № 2F, 35 мг), $[\alpha]_D -202,0^\circ$ (с 0,1, CHCl₃), $R_t=5,99$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 467,37 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 98,66%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,5 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,03 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,95 (т, J=8,8 Гц, 3H), 6,37 (с, 1H), 5,45 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,76 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,70 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,36 (дд, J=13,6, 4,8 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,79 (с, 3H); пик 2 (26 мг), $[\alpha]_D +242^\circ$ (с 0,1, CHCl₃), $R_t=8,46$ мин, э.и. >95%; MS (ESI) m/z 467,37 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,95%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,05 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,5 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,03 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,95 (т, J=9,2 Гц, 3H), 6,37 (с, 1H), 5,46 (д, J=6 Гц, 1H), 4,76 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,70 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=13,2, 4,4 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,78 (с, 3H).

Пример 3. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 3F).



Синтез (E)-3-(4-бромфенил)-1-(5-хлор-3-гидрокси-пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (2).

К раствору 1-(5-хлор-3-гидрокси-пиридин-2-ил)этан-1-она (1, 10,0 г, 58,47 ммоль) и гидроксида натрия (7,0 г, 175,0 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 4-бромбензальдегид (10,75 г, 58,47 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакцию массу охлаждали и твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под высоким вакуумом с получением (E)-3-(4-бромфенил)-1-(5-хлор-3-гидрокси-пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (2) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 12,0 г, 63%; MS (ESI) m/z 338,95 [M+1]⁺.

Синтез 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (3).

К раствору (E)-3-(4-бромфенил)-1-(5-хлор-3-гидрокси-пиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (12,0 г, 35,3 ммоль) и гидроксида натрия (10,0 г, 249,3 ммоль) в этаноле (120 мл) и дихлорметане (40 мл) добавляли при комнатной температуре пероксид водорода (8,97 мл, 94,7 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорид водорода. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-он (3) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 4,0 г, 33%; MS (ESI) m/z 354,10 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил(7S,8S,9R)-6-(4-бромфенил)-3-хлор-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-

тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилата (5).

Раствор 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-b]пиридин-4-она (3, 4,0 г, 11,39 ммоль) и метилциннамата (4, 18,46 г, 113,9 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 15 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(7S,8S,9R)-6-(4-бромфенил)-3-хлор-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилата (5, 6,0 г, сырой продукт).

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (6).

Сырое соединение гас-метил-(7S,8S,9R)-6-(4-бромфенил)-3-хлор-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилат (5, 6,0 г) суспендировали в метаноле (30 мл) и обрабатывали 25% метоксида натрия в метаноле (30 мл), нагревали смесь до 70°C в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт обрабатывали раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (6, 5,0 г, сырой продукт).

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (7).

Вышеупомянутое сырое соединение (6, 5,0 г, 9,74 ммоль) добавляли к раствору триацетоксиборгидрида натрия (12,6 г, 58,4 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и уксусной кислоте (3,6 мл, 97,2 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50%-м этилацетатом в гексанах. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (7) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 3,3 г, 66%; MS (ESI) m/z 516,01 [M-1]⁻.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (8).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (7, 3,3 г, 6,4 ммоль) в смеси метанол:вода (3:1, 11 мл) добавляли гидроксид лития (3,68 г, 153,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали до 0°C и подкисляли 5M хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под высоким вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (8) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 3,2 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 502,02 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (9).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (8, 3,2 г, 6,39 ммоль) в дихлорметане (30 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (3,6 г, 19,16 ммоль), гидроксibenзотриазол (2,8 г, 19,16 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (7,3 мл, 41,9 ммоль) добавляли при 0°C, смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин-хлорид водорода (2,8 г, 34,9 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 70-90% этилацетата в гексанах с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (9) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,9 г, 76%; MS (ESI) m/z 529,05 [M+1]⁺.

Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 3F).

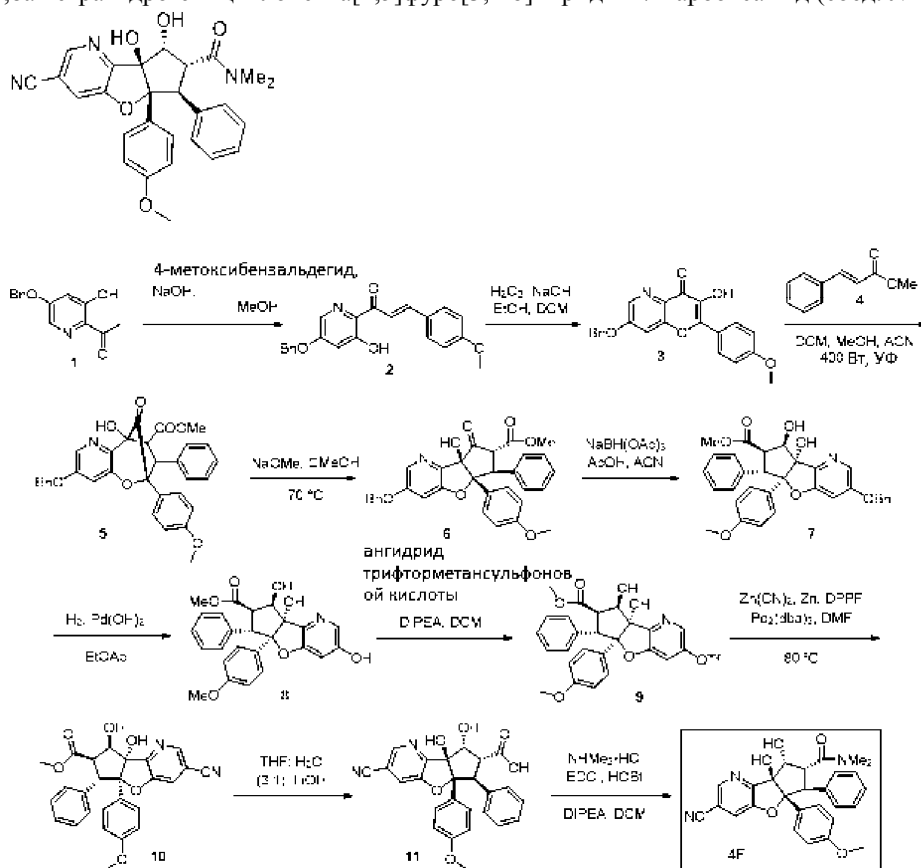
К раствору (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (9, 1,5 г, 2,84 ммоль) в диметилформамиде (25 мл) добавляли цианид цинка (6,0 г, 17,0 ммоль) и цинк (0,022 г, 0,34 ммоль) и смесь

дегазировали аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,041 г, 0,056 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,078 г, 0,085 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин с последующим нагреванием реакционной смеси при 140°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой, осажденное твердое вещество фильтровали и сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции концентрировали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (гас-соед. № 3F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6±250) мм]. Выход: 1,1 г (85%); пик 1 (соед. № 3F, 40 мг), $[\alpha]_D^{+180}$ (с 0,1, CHCl₃), R_t =7,95 мин. э.и. >99%; MS (ESI) m/z 476,35 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 98,31%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,03 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,97-6,91 (м, 3H), 6,15 (с, 1H), 5,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,73 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,66 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,78 (с, 3H). Пик 2 (41 мг), $[\alpha]_D^{+180}$ (с 0,1, CHCl₃), R_t =15,19 мин., э.и. >98,5%; MS (ESI) m/z 476,35 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 98,76%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,03 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,97-6,91 (м, 3H), 6,15 (с, 1H), 5,34 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,73 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,66 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=13,2, 5,4 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,78 (с, 3H).

Пример 4. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 4F)



Синтез (E)-1-(5-(бензилокси)-3-гидрокси-2-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она (2).

К раствору 1-(5-(бензилокси)-3-гидрокси-2-ил)этан-1-она (42,0 г, 172,8 ммоль) и гидроксида натрия (20,97 г, 518,5 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли 4-метоксibenзальдегид (31,97 г, 172,8 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакцию массу охлаждали и твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (E)-1-(5-(бензилокси)-3-гидрокси-2-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 62,3 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 362,32 [M+1]⁺.

Синтез 7-(бензилокси)-3-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4H-пирано[3,2-b]пиридин-4-она (3).

К раствору (E)-1-(5-(бензилокси)-3-гидрокси-2-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она (2, 54,0 г, 149 ммоль) и гидроксида натрия (47,8 г, 1,19 моль) в этаноле (300 мл) добавляли при комнатной температуре пероксид водорода (27,6 мл, 747 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч

(наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорид водорода при 0°C. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 7-(бензилокси)-3-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4Н-пирано[3,2-b]пиридин-4-она в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 20,5 г, 36%; MS (ESI) m/z 376,11 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(7S,8S,9R)-3-(бензилокси)-9-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилата (5).

Раствор 7-(бензилокси)-3-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4Н-пирано[3,2-b]пиридин-4-она (18,0 г, 48,0 ммоль) и метилциннамата (4, 77,8 г, 480,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл) ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 15 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(7S,8S,9R)-3-(бензилокси)-9-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилата (5, 15,0 г, сырой продукт).

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-(бензилокси)-8a-гидрокси-5a-(4-метоксифенил)-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (6).

Сырое соединение гас-метил-(7S,8S,9R)-3-(бензилокси)-9-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилат (5, 15,0 г) суспендировали в метаноле (30 мл) и обрабатывали 25% метоксида натрия в метаноле (30 мл) и нагревали смесь до 70°C в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт обрабатывали раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-(бензилокси)-8a-гидрокси-5a-(4-метоксифенил)-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (6, 12,5 г, сырой продукт).

Синтез гас-метил-(5aR,6S, 7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (7).

Вышеупомянутое сырое соединение (6, 12,5 г, 6,0 ммоль) добавляли к раствору триацетоксиборгидрида натрия (14,8 г, 4,21 ммоль) в ацетонитриле (130 мл) и уксусной кислоте (13,93 мл, 23,27 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50-70% этилацетата в гексанах. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (7) в форме твердого вещества бледно-коричневого цвета. Выход: 4,5 г, 35%; MS (ESI) m/z 540,25 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3,8,8a-тригидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (8).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (7, 3,0 г, 5,55 ммоль) в этилацетате (300 мл) при комнатной температуре добавляли гидроксид палладия (0,195 г, 2,78 ммоль, влажность 50%). Реакционную смесь промывали газообразным водородом дважды и перемешивали под давлением водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию массу пропускали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3,8,8a-тригидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (8) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 2,8 г, 94%; MS (ESI) m/z 450,17 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (9).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3,8,8a-тригидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (8, 2,2 г, 4,8 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,94 г, 7,3 ммоль) в дихлорметане (300 мл) медленно добавляли в атмосфере азота при -78°C ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (1,79 г, 6,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C и нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакцию массу обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия при 0°C. Остаток растворяли в дихлорметане (300 мл), отделяли органический слой и промывали водой (2±50 мл), затем соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего концентрировали досуха. Твердое вещество растирали с пентаном, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента

[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (9) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 2,5 г, 87,8%; MS (ESI) *m/z* 582,05 [*M*+1]⁺.

Синтез гас-метил-(5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-циано-8,8а-дигидрокси-5а-(4-метоксифенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (10).

К раствору гас-метил-(5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-8,8а-дигидрокси-5а-(4-метоксифенил)-6-фенил-3-(((трифторметил)сульфонил)окси)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (9, 0,5 г, 0,86 ммоль) в диметилформамиде при комнатной температуре добавляли цианид цинка (0,6 г, 5,13 ммоль) и цинк (0,067 г, 0,10 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,023 г, 0,025 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,025 г, 0,034 ммоль) и дегазацию продолжали аргоном в течение 5 мин с последующим нагреванием при 85°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой. Осажденное твердое вещество фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции концентрировали досуха под вакуумом с получением гас-метил-(5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-циано-8,8а-дигидрокси-5а-(4-метоксифенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (10) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 150 мг, 38%; MS (ESI) *m/z* 459,19 [*M*+1]⁺.

Синтез гас-(5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-циано-8,8а-дигидрокси-5а-(4-метоксифенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (11).

К раствору гас-метил-(5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-циано-8,8а-дигидрокси-5а-(4-метоксифенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (10, 0,42 г, 0,91 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:вода (3:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (0,066 г, 2,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1М лимонной кислоты до pH ~5. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-циано-8,8а-дигидрокси-5а-(4-метоксифенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (11) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,3 г, 73,7%; MS (ESI) *m/z* 445,19.

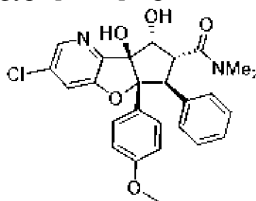
Синтез (5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-циано-8,8а-дигидрокси-5а-(4-метоксифенил)-*N,N*-диметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 4F).

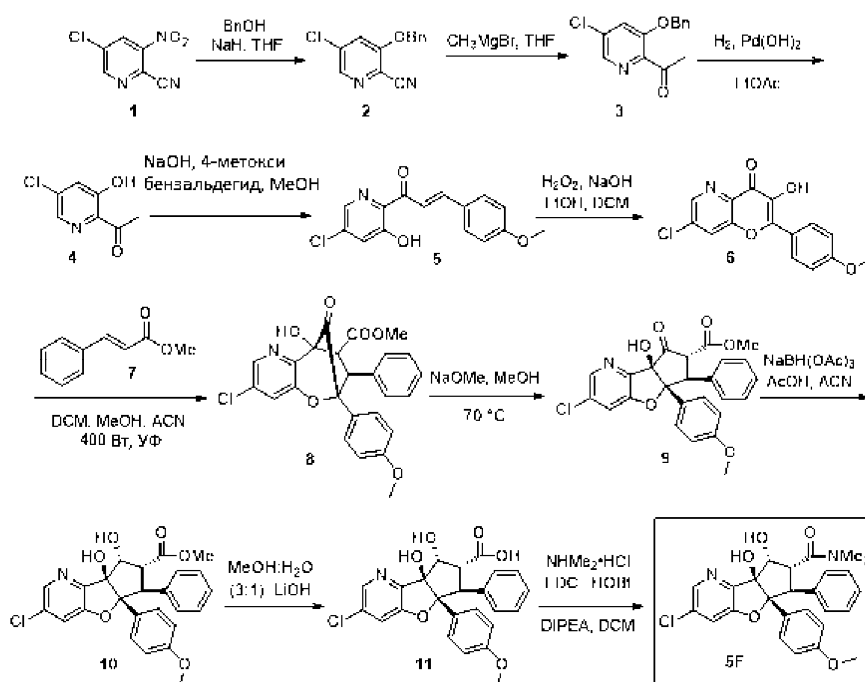
К раствору гас-(5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-циано-8,8а-дигидрокси-5а-(4-метоксифенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (11, 0,3 г, 0,67 ммоль) в дихлорметане (30 мл), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,388 г, 2,02 ммоль), гидроксибензотриазол (0,27 г, 2,02 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (0,52 мг, 4,05 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин-хлорид водорода (0,274 г, 3,78 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 70-90% этилацетата в гексанах с получением гас-(5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-циано-8,8а-дигидрокси-5а-(4-метоксифенил)-*N,N*-диметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамида (гас-соед. № 4F) в форме твердого вещества белого цвета. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6±250) мм]. Выход: 250 мг, 75,9%; Пик 1 (соед. № 4F, 35 мг), [α]_D²⁰ -172,0° (с 0,1, CHCl₃), R_f=6,54 мин, э.и. >99%; MS (ESI) *m/z* 472,33 [*M*+1]⁺; СВЭЖХ: 98,98%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,07-7,00 (м, 4H), 6,97 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,60 (д, J=8,8 Гц), 6,09 (с, 1H), 5,34 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,54 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=13,5, 5,2 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H); пик 2 (35 мг), [α]_D²⁰ +152,0° (с 0,1, CHCl₃), R_f=10,65 мин, э.и. >99%; MS (ESI) *m/z* 472,34 [*M*+1]⁺; СВЭЖХ: 99,58%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,05-7,01 (м, 4H), 6,97 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,4 Гц, 2H), 6,61 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,09 (с, 1H), 5,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,76 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,54 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 3,59 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Пример 5. (5*aR*,6*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-5а-(4-метоксифенил)-*N,N*-диметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 5F)





Синтез 3-(бензилокси)-5-хлорпиколинонитрил (2).

К раствору 5-хлор-3-нитропиколинонитрила (1, 25,0 г, 273,2 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл) в атмосфере азота (11,0 г, 273,2 ммоль) гидрид натрия добавляли при комнатной температуре. Суспензию перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли бензиловый спирт (29,5 мл, 273,2 ммоль), перемешивание продолжали в течение еще 3 ч. После завершения реакцию массу охлаждали до 0 °C и обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и органический слой отделяли, промывали водой (2±50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, растворитель удаляли при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт обрабатывали пентаном (100 мл) для получения твердого соединения, которое фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 3-(бензилокси)-5-хлорпиколинонитрил (2) в форме твердого вещества коричневатого цвета. Выход: 28,0 г, 84%; MS (ESI) m/z 245,09 $[M+1]^+$.

Синтез 1-(3-(бензилокси)-5-хлорпиридин-2-ил)этан-1-она (3).

К раствору 3-(бензилокси)-5-хлорпиколинонитрила (2, 28,0 г, 114,0 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (250 мл) метилмагнийбромид (114,0 мл, 344,0 ммоль) добавляли по каплям при -30 °C в течение 30 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь обрабатывали 6M хлорида водорода (pH ~3) и перемешивали в течение еще 2 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом (200 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали 1M раствором гидроксида натрия (50 мл), водой (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-(бензилокси)-5-хлорпиридин-2-ил)этан-1-она (3) в форме желтого масла. Выход: 19,0 г, 29,9%; MS (ESI) m/z 262,10 $[M+1]^+$.

Синтез 1-(5-хлор-3-гидрокси-2-пиридин-2-ил)этан-1-она (4).

К раствору 1-(3-(бензилокси)-5-хлорпиридин-2-ил)этан-1-она (19,0 г, 72,7 ммоль) в этилацетате гидроксид палладия (влажность 50%) (10,0 г, 36,3 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь очищали газообразным водородом дважды и перемешивали под давлением водорода в течение 16 ч. После завершения реакцию массу пропускали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(5-хлор-3-гидрокси-2-пиридин-2-ил)этан-1-она в форме коричневого масла. Выход: 8,0 г, 64,5%; MS (ESI) m/z 170,03 $[M-1]^+$.

Синтез (E)-1-(5-хлор-3-гидрокси-2-пиридин-2-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она (5).

К раствору 1-(5-хлор-3-гидрокси-2-пиридин-2-ил)этан-1-она (4, 8,0 г, 46,3 ммоль) и гидроксида натрия (5,6 г, 140,0 ммоль) в метаноле (50 мл), ммоль добавляли 4-метоксибензальдегид (6,9 мл, 56,1 ммоль) и реакцию смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения охлаждали реакцию массу и твердое вещество фильтровали, промывали водой и затем высушивали под высоким вакуумом с получением (E)-1-(5-хлор-3-гидрокси-2-пиридин-2-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она (5) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 10,5 г, 77,7%; MS (ESI) m/z 290,02 $[M+1]^+$.

Синтез 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4H-пирано[3,2-b]пиридин-4-она (6).

К раствору (E)-1-(5-хлор-3-гидрокси-2-пиридин-2-ил)-3-(4-метоксифенил)проп-2-ен-1-она (5, 10,5 г, 36,3 ммоль) и гидроксида натрия (10,0 г, 254,3 ммоль) в этаноле (100 мл) пероксид водорода (10,73 мл,

94,7 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (4-метоксифенил)-7-хлор-3-гидрокси-2-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (6) в форме твердого вещества красно-коричневого цвета. Выход: 6,5 г, 59%; MS (ESI) m/z 304,17 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(7S,8S,9R)-3-хлор-9-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилата (8).

Раствор 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (6, 6,5 г, 21,4 ммоль) и метилциннамата (7, 34,7 г, 214,5 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в УФ-реактор. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 15 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(7S,8S,9R)-3-хлор-9-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилата (8, 4,0 г, сырой продукт).

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-5a-(4-метоксифенил)-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (9).

Сырое соединение гас-метил-(7S,8S,9R)-3-хлор-9-гидрокси-6-(4-метоксифенил)-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилат (8, 4,0 г) суспендировали в метаноле (30 мл) и обрабатывали 25% метоксида натрия в метаноле (30 мл), смесь нагревали до 70°C в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт обрабатывали раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-5a-(4-метоксифенил)-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (9, 2,8 г, сырой продукт).

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (10).

Вышеупомянутое сырое соединение (9, 2,8 г, 6,0 ммоль) добавляли к раствору триацетоксиборгида натрия (8,9 г, 42,1 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и уксусной кислоте (3,6 мл, 60,2 ммоль), полученную реакционную массу перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в гексанах. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (10) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,7 г, 25%; MS (ESI) m/z 468,11 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (11).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (10, 0,7 г, 1,48 ммоль) в смеси метанол:вода (3:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (0,539 г, 22,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали до 0°C и подкисляли 1М хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (11) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,4 г, 58,9%; MS (ESI) m/z 452,11 [M-1].

Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 5F).

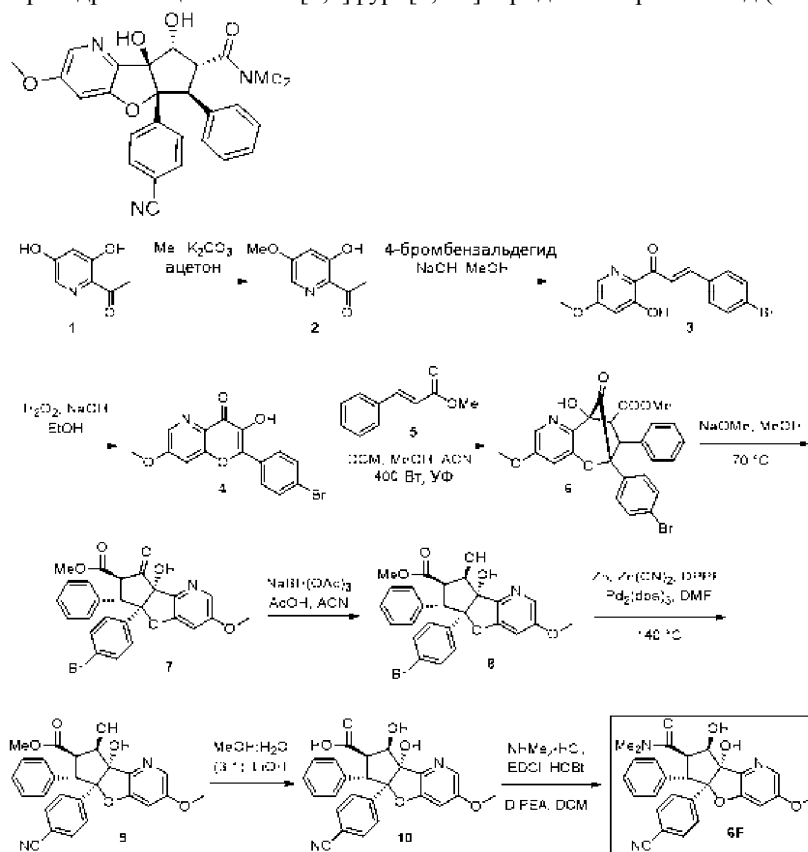
К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-5a-(4-метоксифенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (11, 0,4 г, 0,88 ммоль) в дихлорметане (30 мл), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,508 г, 2,6 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,35 г, 2,6 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,9 мл, 5,29 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин-хлорид водорода (0,357 г, 4,41 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном (25 мл) и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого соединения. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 70-90% этилацетата в гексанах с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-5a-

(4-метоксифенил)-N,N-диметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (гас-соед. № 5F) в форме твердого вещества белого цвета. Энантиомеры разделяли с помощью колонки chiralpak IB (4,6±250) мм. Выход: 100 мг, 23,5%; пик 1 (соед. № 5F, 30 мг), $[\alpha]_D -179,0^\circ$ (с 0,1, CHCl₃), $R_t=6,87$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 481,33 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 99,92%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,04-7,02 (м, 4H), 6,95 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,61 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,87 (с, 1H), 5,22 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,48 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=13,2, 6,0 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,76 (с, 3H). Пик 2 (50 мг), $[\alpha]_D +180,0^\circ$ (с 0,1, CHCl₃), $R_t=12,16$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 481,33 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 99,26%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,04-7,02 (м, 4H), 6,95 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,89 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,61 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,88 (с, 1H), 5,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,48 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=13,6, 5,6 Гц, 1H), 3,60 (с, 3H), 3,25 (с, 3H), 2,76 (с, 3H).

Пример 6. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-цианопенил)-8,8а-дигидрокси-3-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 6F)



Синтез 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)этан-1-она (2).

К раствору 1-(3,5-дигидрокси-4-метоксипиридин-2-ил)этан-1-она (1, 14,0 г, 92,2 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли в атмосфере азота карбонат калия (12,7 г, 276,3 ммоль). Метилиодид (13,07 г, 92,10 ммоль) добавляли к вышеупомянутой суспензии и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения удаляли летучие вещества и сырой остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали водой (2±50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Сырой продукт растирали с пентаном. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)этан-1-она (2) в форме твердого вещества коричневатого цвета. Выход: 8,0 г, 52%.

Синтез (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)этан-1-она (2, 8,0 г, 47,8 ммоль) и гидроксида натрия (5,74 г, 143,6 ммоль) в метаноле (120 мл) добавляли 4-бромбензальдегид (8,85 г, 47,8 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После завершения реакционную массу охлаждали и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 14,0 г, 87,7%; MS (ESI) m/z 334,01 $[M+1]^+$.

Синтез 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-7-метокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (4).

К раствору (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (3, 14,0 г, 36,3 ммоль) и гидроксида натрия (11,73 г, 126,1 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли при комнатной

температуре пероксид водорода (23,25 мл, 126,1 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-7-метокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-он (4) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 12,0 г, 82,53%; MS (ESI) m/z 348,05 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(7S,8S,9R)-6-(4-бромфенил)-9-гидрокси-3-метокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилата (6).

Раствор 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-7-метокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (4, 6,0 г, 17,24 ммоль) и метилциннамата (5, 27,9 г, 172,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 15 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(7S,8S,9R)-6-(4-бромфенил)-9-гидрокси-3-метокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилата (6, 3,5 г, сырой продукт).

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-8a-гидрокси-3-метокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7).

Сырое соединение гас-метил-(7S,8S,9R)-6-(4-бромфенил)-9-гидрокси-3-метокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилат (6, 3,5 г) суспендировали в метаноле (20 мл) и обрабатывали 25% метоксида натрия в метаноле (20 мл) и нагревали смесь до 70°C в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт обрабатывали раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-8a-гидрокси-3-метокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилат (7, 3,5 г, сырой продукт).

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8).

Вышеупомянутое сырое соединение (7, 3,5 г, 7,6 ммоль) добавляли к раствору триацетоксиборгидрида натрия (9,72 г, 4,58 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) и уксусной кислоте (4,57 мл, 60,2 ммоль), полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 50% этилацетатом в гексанах. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 0,8 г, 23,5%; MS (ESI) m/z 510,03 $[M-1]^-$.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (9).

К смеси гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8, 0,8 г, 1,56 ммоль) в диметилформамиде при комнатной температуре добавляли цианид цинка (1,123 г, 9,59 ммоль) и цинк (0,022 г, 0,18 ммоль) и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,041 г, 0,313 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,078 г, 0,470 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин и затем нагревали при 140°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой. Осажденное твердое вещество фильтровали и сырой продукт растирали с н-пентаном. Твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (9) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,75 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 459,35 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (10).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (9, 0,75 г, 1,63 ммоль) в смеси метанол:вода (3:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (0,411 г, 9,81 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1М лимонной кислотой до pH ~5. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (10) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,6 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 445,35

[M+1]⁺.

Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 6F).

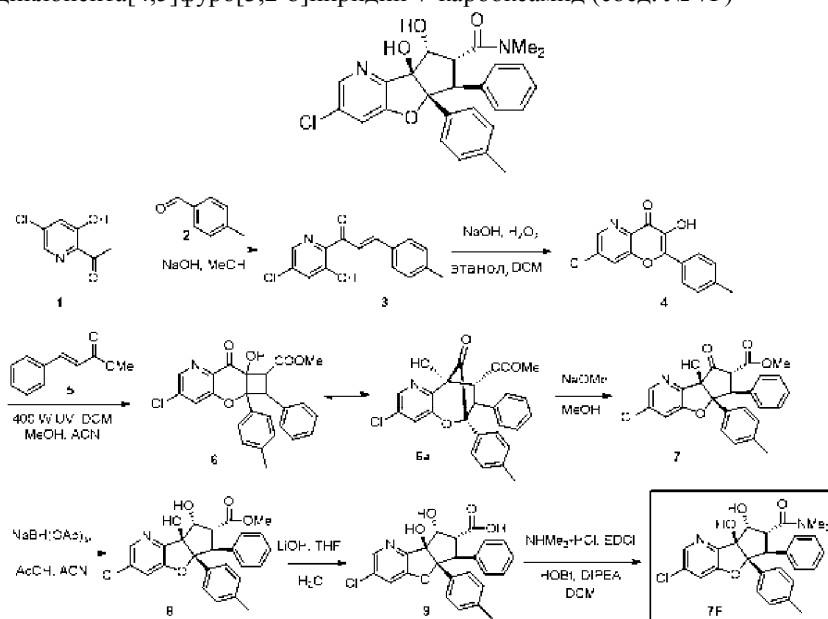
К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (10, 0,6 г, 1,35 ммоль) в дихлорметане (30 мл), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,77 г, 4,05 ммоль), гидроксибензотриазол (0,54 г, 4,05 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,04 г, 8,10 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли диметиламин гидрохлорид (0,55 г, 6,75 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,1R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-3-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (гас-соед. № 6F) в форме твердого вещества белого цвета. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6±250) мм]. Выход: 110 мг, 17%; пик 1 (соед. № 6F, 54 мг), [α]_D-106° (с 0,1, CHCl₃), R_t=6,86 мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 472,37 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 96,33%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,9 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,21 (д, J=2, 4 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,02 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,96 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,4 Гц, 2H), 5,88 (с, 1H), 5,16 (ушир., 1H), 4,77 (ушир., 1H), 4,54 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=13,2, 5,8 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Пик 2 (45 мг), [α]_D +147,1° (с 0,1, CHCl₃), R_t=12,85 мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 472,37 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,95%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,9 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8, 4 Гц, 2H), 7,22 (д, J=2, 2 Гц, 1H), 7,05 (с, 1H), 7,03 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J=7, 2 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,4 Гц, 2H), 5,88 (с, 1H), 5,17 (ушир., 1H), 4,78 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,27 (дд, J=13,2, 5,6 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Пример 7. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a-(п-толил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 7F)



Синтез (E)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(п-толил)проп-2-ен-1-он (3).

К раствору 1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (1, 6,0 г, 34,9 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли гидроксид натрия (4,19 г, 104,9 ммоль) и 4-метилбензальдегид (2, 4,19 г, 34,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч. После завершения реакцию массу охлаждали и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (E)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(п-толил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 5,0 г, 52,08%; MS (ESI) m/z 274,13 [M+1]⁺.

Синтез 7-хлор-3-гидрокси-2-(п-толил)-4H-пирано[3,2-b]пиридин-4-она (4).

К раствору (E)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(п-толил)проп-2-ен-1-она (3, 5,0 г, 18,3 ммоль) в этаноле/дихлорметане (1:1, 20 мл) добавляли гидроксид натрия (6,45 г, 161,15 ммоль) с последующим добавлением при комнатной температуре 30% пероксида водорода (4,8 мл, 161,15 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу

су охлаждали и нейтрализовали добавлением 6М хлорида водорода. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 7-хлор-3-гидрокси-2-(п-толил)-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (4) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 1,66 г, 25%; MS (ESI) *m/z* 288,14 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-3-хлор-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута [5,6]пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (6/6а).

Раствор 7-хлор-3-гидрокси-2-(п-толил)-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (4, 1,3 г, 4,5 ммоль) и метилциннамата (5, 6,99 г, 45,1 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 15 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-3-хлор-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (6/6а). Выход: 1,1 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S,7R,8аR)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (7).

Сырой гас-метил-3-хлор-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (6, 1,1 г) суспендировали в метаноле (10 мл) и добавляли метоксид натрия (25% в метаноле, 10 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8аR)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (7). Выход: 0,9 г; сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (8).

К раствору гас-метил-(5аR,6S,7R,8аR)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (7, 0,9 г) в ацетонитриле (10 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,54 г, 11,9 ммоль) и уксусную кислоту (1,1 мл, 20,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 70% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (8) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 0,25 г, 27%; MS (ESI) *m/z* 452,33 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5аR,6S,1R,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (9).

К раствору гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (8, 0,25 г, 0,55 ммоль) в тетрагидрофуране и воде (3:1, 4,0 мл) добавляли гидроксид лития (0,26 г, 11,0 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную массу охлаждали до 0°C и подкисляли 1М хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и промывали водой и высушивали под вакуумом с получением гас-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,13 г, 54,0%; MS (ESI) *m/z* 438,32 [M+1]⁺.

Синтез (5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксиамида (соед. № 7F).

К раствору гас-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (9, 0,13 г, 29,7 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (0,046 г, 0,50 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,067 г, 0,49 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,49 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,032 г, 0,34 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 70% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5а-(п-толил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксиамида (гас-соед. № 7F) в

форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,07 мг, 50%, MS (ESI) m/z 465,32 $[M+1]^+$. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6±250) мм].

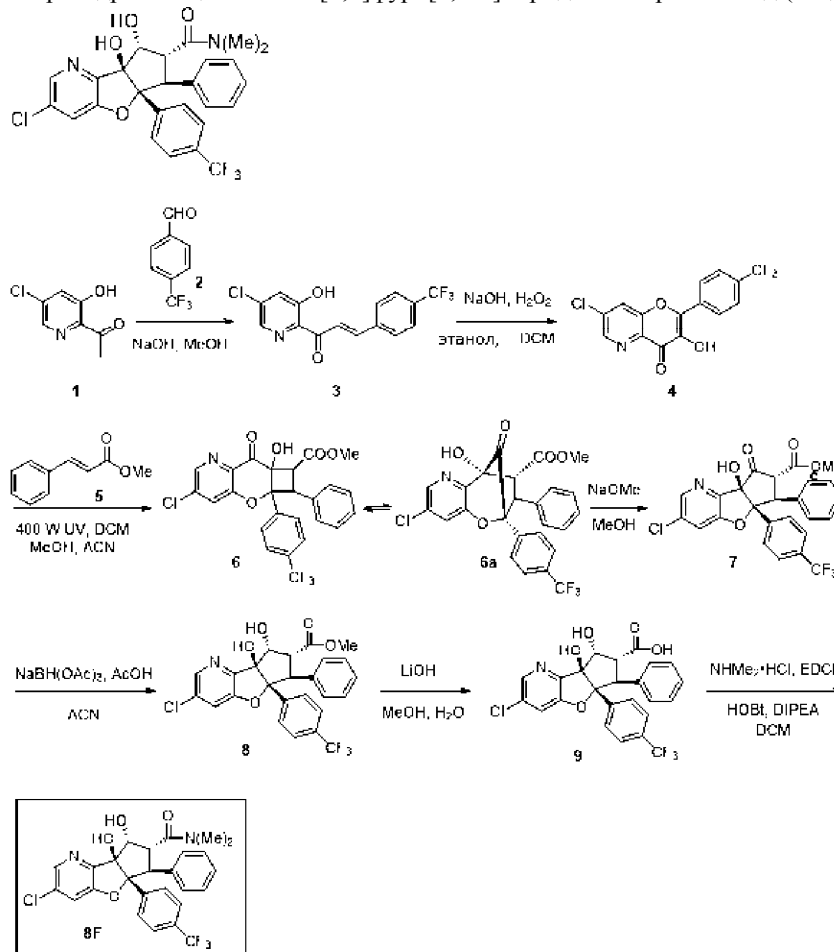
Пик 1 (13 мг); $[\alpha]_D^{+212,0^\circ}$ (с 0,1, CHCl_3); $R_t=10,18$ мин, э.и. >95%; MS (ESI) m/z 465,32 $[M+1]^+$; СВЭЖХ 97,1%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,11-6,94 (м, 5H), 6,90 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 5,88 (с, 1H), 5,23 (т, $J=5,5$, 1H), 4,77 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (дд, $J=13,2$, 5,6 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

Пик 2 (соед. № 7F, 9 мг); $[\alpha]_D^{-191,1^\circ}$ (с 0,1, CHCl_3); $R_t=22,4$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 465,32 $[M+1]^+$; СВЭЖХ 99,8%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,03-6,94 (м, 5H), 6,90 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 5,88 (с, 1H), 5,23 (д, $J=5,6$, 1H), 4,77 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (дд, $J=13,2$, 5,6 Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

Пример 8. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 8F)



Синтез (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (1, 6,0 г, 35,08 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли гидроксид натрия (4,2 г, 105,24 ммоль) и 4-(трифторметил)бензальдегид (2, 6,1 г, 35,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакцию массу охлаждали и осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 6,0 г, 55%; MS (ESI) m/z 328,26.

Синтез 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (4).

К раствору (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3, 6,0 г, 18,3 ммоль) в этаноле/дихлорметане (1:1, 200 мл) добавляли 10% гидроксида натрия (50,1 мл, 128,4 ммоль) с последующим добавлением 30% пероксида водорода (12,5 мл, 128,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали 6М хлорида водорода до pH ~7, затем дихлорметан отгоняли и осажденное твердое вещество фильтровали и промывали этанолом и н-пентаном. Твердое вещество высушивали под вакуумом с получением 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-

(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (4) в форме твердого вещества светло-оранжевого цвета. Выход: 3,5 г, 56%; MS (ESI) m/z 342,06 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(6R,7S,8S,9R)-3-хлор-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6-(4-(трифторметил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилата (6/6a).

Раствор 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (4, 3,0 г, 8,79 ммоль) и метилциннамата (5, 14,2 г, 87,9 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 24 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали Combi-flash (24 г колонка RediSep), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(6R,7S,8S,9R)-3-хлор-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6-(4-(трифторметил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилата (6/6a) в форме липкого твердого вещества коричневого цвета. Выход: 3,0 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 504,39 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7).

Сырой гас-метил-(6R,1S,8S,9R)-3-хлор-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6-(4-(трифторметил)фенил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилат (6/6a, 3,0 г, 5,96 ммоль) суспендировали в метаноле (30 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 30 мл), нагревали смесь при 90°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7) в форме липкого твердого вещества коричневого цвета. Выход: 2,5 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 504,10 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7, 2,5 г, 4,97) в ацетонитриле (250 мл) триацетоксиборгидрид натрия (6,0 г, 29,82 ммоль) и уксусную кислоту (3,0 мл, 49,7 ммоль) добавляли при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 10 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г колонка RediSep) с использованием 70% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 1,1 г, 44%; MS (ESI) m/z 506,8 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (9).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8, 1,1 г, 2,1 ммоль) в метаноле и воде (3:1, 13 мл) добавляли гидроксид лития (2,19 г, 52,2 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 6M хлорида водорода до pH ~6. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 900 мг, 85%; MS (ESI) m/z 492,5 $[M+1]^+$.

Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 8F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (9, 0,90 г, 1,83 ммоль) в дихлорметане (50 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (1,0 г, 5,4 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,74 г, 5,4 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,9 мл, 10,9 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,74 г, 9,1 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре.

После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г колонка RediSep) с

использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 8F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,5 г, 53%; энантимеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak ID (4,6±250) мм].

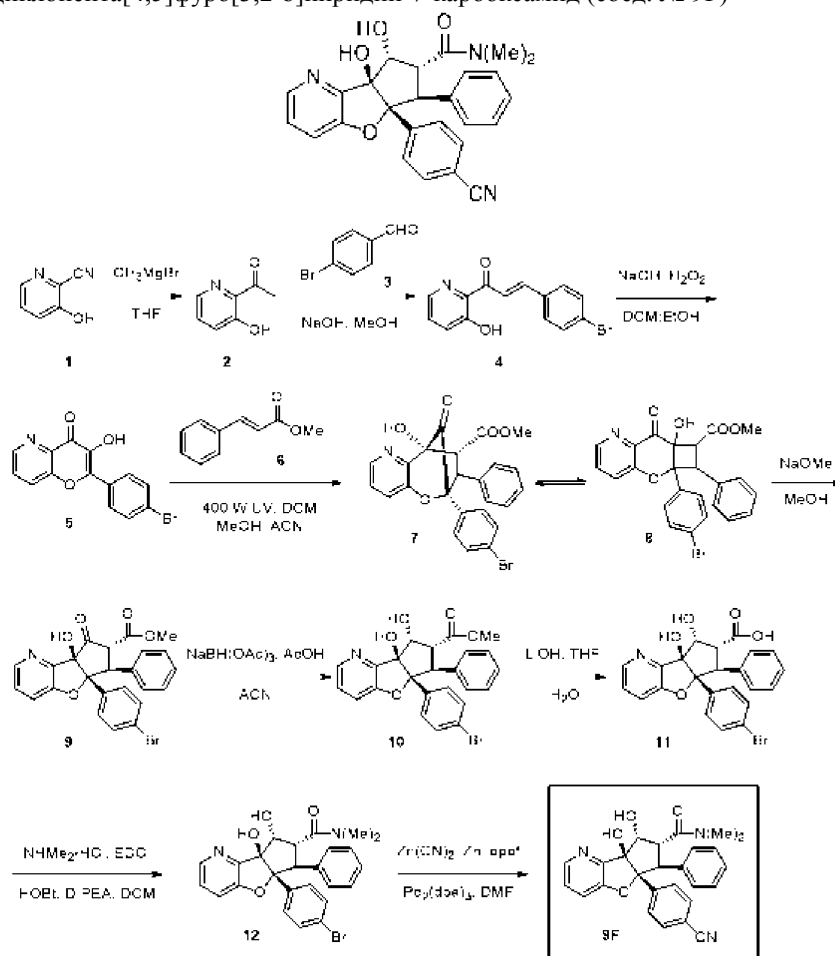
Пик 1 (50 мг); $[\alpha]_D^{20} +212,0^\circ$ (с 0,1, CHCl_3); $R_t=6,26$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 519,30 $[M+1]^+$; СВЭЖХ 97%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=13,6$ Гц, 8,9 Гц, 4H), 7,04-7,00 (м, 2H), 6,96-6,91 (м, 3H), 6,13 (с, 1H), 5,34 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,77 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J=13,2$, 5,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,78 (с, 3H).

Пик 2 (Соед. № 8F, 50 мг); $[\alpha]_D^{20} -194,5^\circ$ (с 0,1, CHCl_3); $R_t=12,49$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 519,31 $[M+1]^+$; СВЭЖХ 99%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=13,6$ Гц, 8,9 Гц, 4H), 7,04-7,00 (м, 2H), 6,96-6,91 (м, 3H), 6,13 (с, 1H), 5,34 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,77 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,34 (дд, $J=13,2$, 5,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,78 (с, 3H).

Пример 9. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианопенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 9F)



Синтез 1-(3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (2).

К раствору 3-гидроксипиридина (1, 7,0 г, 58,2 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) добавляли по каплям в течение 30 мин при 0°C 3М метилмагнийбромид в диэтиловом эфире (58,0 мл, 174,84 ммоль). Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакцию массу обрабатывали 6М хлоридом водорода до pH 3 и перемешивали в течение 2 ч. Затем сырой продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водным гидроксидом натрия, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (2) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 6,5 г, 81,3%, сырой продукт.

Синтез (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидроксипиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (4).

К раствору 1-(3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (2, 6,5 г, 47,4 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли гидроксид натрия (5,7 г, 142,1 ммоль) с последующим добавлением 4-бромбензальдегида (3, 10,5 г, 56,8 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь

массу охлаждали и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидроксипиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (4) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 10,2 г, 70,7%; MS (ESI) m/z 304,09 $[M+1]^+$.

Синтез 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (5).

К раствору (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидроксипиридин-2-ил)проп-2-ен-1-она (4, 10,0 г, 46,03 ммоль) в дихлорметане и этаноле (1:1, 50 мл) добавляли 10% гидроксид натрия (92,0 мл, 322,2 ммоль) с последующим добавлением 30% пероксида водорода (25 мл, 322,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакции массу охлаждали и нейтрализовали 6М хлорида водорода до pH ~7. Растворители концентрировали до половины объема, осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-он (5) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,7 г, 26,4%; MS (ESI) m/z 318,19 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-5а-(4-бромфенил)-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7/8).

Раствор 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (5, 3,7 г, 11,6 ммоль) и метилциннамата (6, 13,2 г, 81,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (50 мл) и метаноле (50 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 24 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали Combi-flash (24 г, колонка RediSep) с использованием 80% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-5а-(4-бромфенил)-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7/8) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,5 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-5а-(4-бромфенил)-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (9).

Сырой гас-метил-5а-(4-бромфенил)-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбоксилат (7/8, 3,5 г) суспендировали в метаноле (20 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 13,1 мл), нагревали смесь до 90°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли смесь раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-5а-(4-бромфенил)-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (9) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (10).

К раствору триацетоксигидрида натрия (5,6 г, 31,2 ммоль), гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-5а-(4-бромфенил)-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (9, 2,5 г) в ацетонитриле (30 мл) добавляли уксусную кислоту (3,13 г, 52,05 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 50-70% этилацетат в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]карбоксилата пиридин-7-(10) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,9 г, 37%; MS (ESI) m/z 482,19 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (11).

К раствору гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (10, 0,9 г, 1,87 ммоль) в тетрагидрофуране и воде (3:1, 30 мл) добавляли гидроксид лития (0,80 г, 37,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали до 0°C и подкисляли 6М хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (11) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 0,75 г, 86%; MS (ESI) m/z 466,15 $[M-1]^-$.

Синтез гас-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоамида (12).

К раствору гас-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (11, 0,75 г, 1,60 ммоль) в дихлорметане (15 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (0,614 г, 3,2 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,43 г, 3,20 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,85 мл, 4,8 ммоль) добавляли

при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,21 г, 3,20 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 70% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (12) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 0,450 г, 56%; MS (ESI) m/z 495,21 [M+1]⁺.

Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианопенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 9F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (12, 0,25 г, 0,504 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20,0 мл) добавляли при комнатной температуре цианид цинка (0,335 г, 3,24 ммоль) и цинк (0,001 г, 0,014 ммоль) и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,007 г, 0,010 ммоль), трис(дифенилметил)дипалладий (0,014 г, 0,015 ммоль), и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 80-100% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианопенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (гас-соед. № 9F) в форме твердого вещества белого цвета. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6±250) мм]. Выход: 210 мг, 93%.

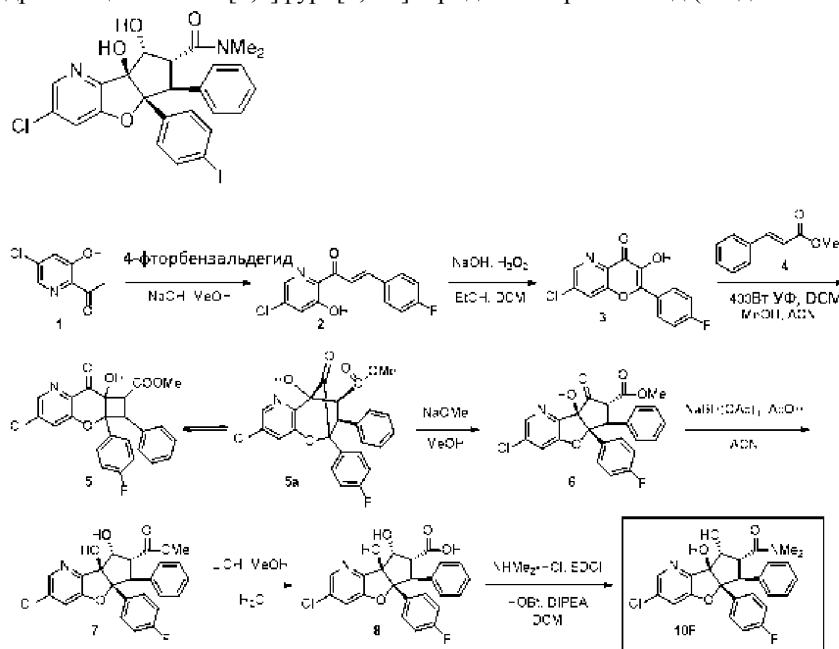
Пик 1 (25 мг), [α]_D +136° (с 0,23, CHCl₃), R_t=7,70 мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 442,40 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 98,86%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 3H), 7,36-7,29 (м, 3H), 7,05-7,01 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 3H), 6,05 (с, 1H), 5,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,79 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,77 (с, 3H);

пик 2 (соед. № 9F, 38 мг), [α]_D -166° (с 0,24, CHCl₃), R_t=13,92 мин, э.и. >95%; MS (ESI) m/z 442,4 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 98,93%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,18 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 3H), 7,36-7,29 (м, 3H), 7,05-7,01 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 3H), 6,05 (с, 1H), 5,25 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,79 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,58 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Пример 10. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-фторфенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 10F)



Синтез (E)-1-(5-хлор-3-гидрокси-пиридин-2-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-она (2).

К раствору 1-(5-хлор-3-гидрокси-пиридин-2-ил)этан-1-она (1, 5,0 г, 29,23 ммоль) в метаноле (25 мл)

добавляли гидроксид натрия (3,5 г, 8 7,71 ммоль) с последующим добавлением 4-фторбензальдегида (4,35 г, 35,08 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. После завершения реакцию массу охлаждали и осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-она (2) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 4,2 г, 51,8%; MS (ESI) m/z 276,16 [M-1]⁻.

Синтез 7-хлор-2-(4-фторфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (3).

К раствору (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-фторфенил)проп-2-ен-1-она (2, 3,0 г, 10,81 ммоль) в этаноле/дихлорметане (1:1, 100 мл) добавляли 10% раствор гидроксида натрия (30,0 мл, 75,81 ммоль) с последующим добавлением пероксида водорода (30% раствор, 6,7 мл, 54,1 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу выливали на ледяную воду и нейтрализовали добавлением 6М хлорида водорода и экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт растирали с диэтиловым эфиром и н-пентаном, получая 7-(хлор)-2-(4-фторофенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-он (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 2,5 г, 79,6%; MS (ESI) m/z 290,07 [M-1]⁻.

Синтез гас-метил-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (5/5а).

Раствор 7-(хлор)-2-(4-фторофенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (3, 2,5 г, 8,59 ммоль) и метилциннамата (4, 13,9 г, 85,7 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали Combi-flash (24 г, колонка RediSep), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (5/5а). Выход: 2,5 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S, 7R,8аR)-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (6).

Сырой гас-метил-3-(хлор)-5а-(4-фторофенил)-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбоксилат (5, 1,3 г) суспендировали в метаноле (15 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 15 мл), нагревали смесь при 80°C в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь обрабатывали раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8аR)-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (6). Выход: 1,4 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (1,8 г, 2,86 ммоль), гас-метил-(5аR,6S,7R,8аR)-3-(хлор)-5а-(4-фторфенил)-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (6, 1,3 г) в ацетонитриле (50 мл) добавляли уксусную кислоту (1,7 мл, 28,69 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 50% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 0,32 г, 24,6%; MS (ESI) m/z 456,17 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (8).

К раствору гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-5а-(4-фторофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7, 0,30 г, 0,65 ммоль) в метаноле и воде (3:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (0,158 г, 6,59 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали до 0°C и подкисляли 6М хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (8) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,25 г, 86,2%; MS (ESI) m/z 442,20 [M+1]⁺.

Синтез (5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-

5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 10F).

К раствору гас-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (8, 0,25 г, 0,566 ммоль) в дихлорметане (10 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (0,32 г, 1,70 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,23 г, 1,70 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,6 мл, 3,4 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,23 г, 2,83 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-5а-(4-фторфенил)-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (гас-соед. № 10F). Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak ID (4,6±250) мм]. Выход: 100 мг, 38%;

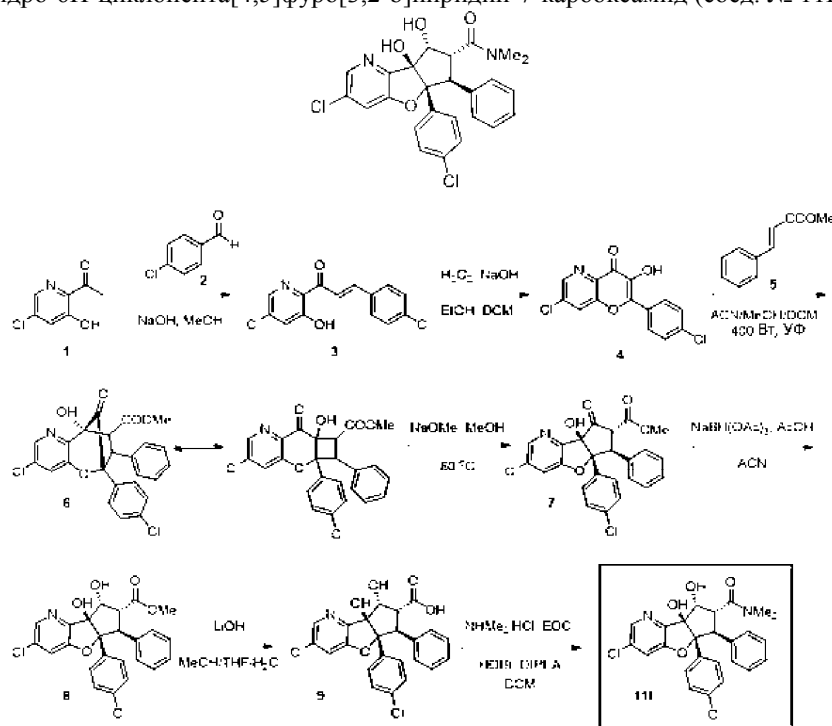
пик 1 (26 мг); $[\alpha]_D +182,2^\circ$ (с 0,3, CHCl₃); $R_t=5,88$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 469,34 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,07%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,16-7,13 (м, 2H), 7,02 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,90-6,87 (м, 4H), 6,01 (с, 1H), 5,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,53 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=13,2, 5,4 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H);

Пик 2 (соед. № 10F, 34 мг); $[\alpha]_D -201,4^\circ$ (с 0,29, CHCl₃); $R_t=10,86$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 469,34 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,78%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,16-7,13 (м, 2H), 7,03 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,97-6,82 (м, 4H), 6,01 (с, 1H), 5,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,75 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,53 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=13,3, 5,4 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Пример 11. (5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-5а-8,8а-дигидрокси-N(4-хлорфенил), N-диметил-6-фенил-6а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 11F)



Синтез (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (1, 4,0 г, 23,4 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли гидроксид натрия (2,8 г, 70,2 ммоль) с последующим добавлением 4-хлорбензальдегида (2, 3,3 г, 23,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. После завершения реакцию массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, н-пентаном и высушивали под вакуумом с получением (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 6,1 г, 89,0%; MS (ESI) m/z 292,15 [M-1]⁻.

Синтез 7-хлор-2-3-гидрокси-4Н-пирано(4-хлорфенил) [3,2-б]пиридин-4-она (4).

К раствору (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-хлорфенил)проп-2-ен-1-она (3, 7,0 г, 23,9 ммоль) в этаноле (400 мл) и дихлорметане (66 мл) при 0°C добавляли 10% водный раствор гидроксида

натрия (6,7 г, 167,2 ммоль) с последующим добавлением 30% водного пероксида водорода (37,5 мл, 334,4 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл) и органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество растирали с этанолом, фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 7-хлор-2-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-он (4) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 2,81 г, 38,2%; MS (ESI) m/z 308,04 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (6).

Раствор 7-хлор-2-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (4, 2,8 г, 9,12 ммоль) и метилциннамата (5, 14,7 г, 91,2 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 8 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (6) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 3,1 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7).

Сырой гас-метил-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбоксилат (6, 3,1 г, 6,6 ммоль) суспендировали в метаноле (30 мл) и обрабатывали 25% метоксидом натрия в метаноле (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт разбавляли водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7). Выход: 2,35 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (6,23 г, 29,4 ммоль), гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7, 2,3 г, 4,9 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) добавляли уксусную кислоту (3,0 г, 49,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 60% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,1 г, 25,6%; MS (ESI) m/z 472,15 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (9).

К раствору гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8, 1,0 г, 2,12 ммоль) в метаноле, тетрагидрофуране и воде (3:2:1, 18 мл) добавляли гидроксид лития (0,89 г, 21,2 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали до 0°C и подкисляли 1М соляной кислоты до pH ~2-3. Осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,55 г, 56,7%; MS (ESI) m/z 458,14 $[M+1]^+$.

Синтез (5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 11F).

К раствору гас-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (9, 0,3 г, 0,65 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,30 г, 1,95 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,29 г, 1,95 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,51 г, 3,94 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,27 г, 3,2 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сы-

рого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% дихлорметана в метаноле в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-хлорфенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (гас-соед. № 11F) в форме твердого вещества белого цвета. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6±250) мм].

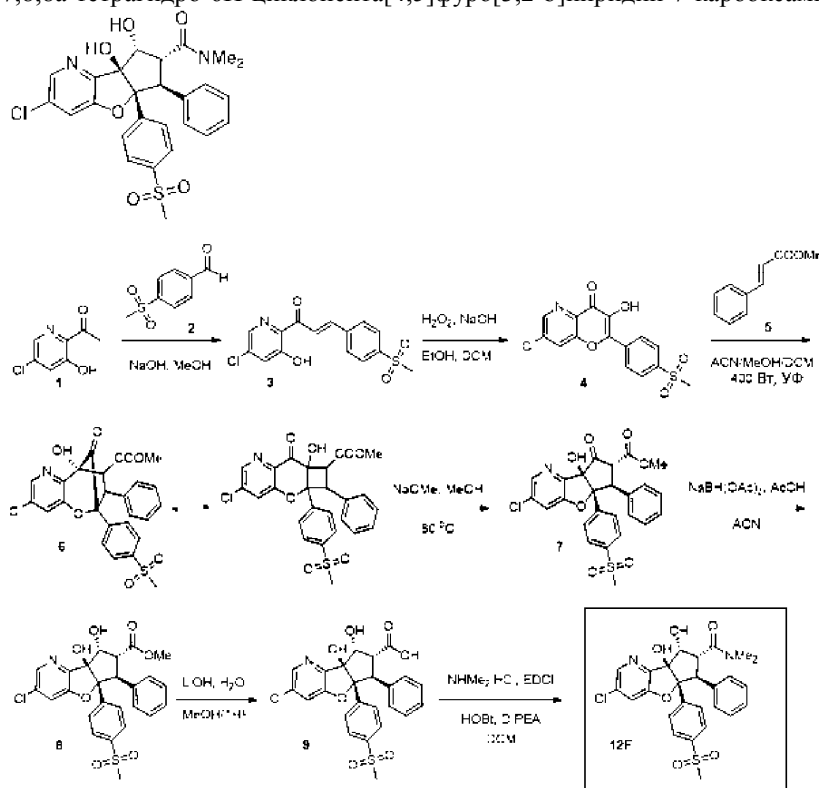
Пик 1 (64 мг), $[\alpha]_D^{+212,3^\circ}$ (с 0,1, CHCl_3), $R_t=9,727$ мин, э.и. >99%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,05 (м, 4H), 6,95 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,28 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,7 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H); MS (ESI) m/z 529,35 $[\text{M}+1]^+$; СВЭЖХ: 99,92%.

Пик 2 (соед. № 11F, 68 мг), $[\alpha]_D^{-209,6^\circ}$ (с 0,1, CHCl_3), $R_t=23,133$ мин, э.и. >99%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,03 (м, 4H), 6,95 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 6,04 (с, 1H), 5,29 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,73 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H); MS (ESI) m/z 529,34 $[\text{M}+1]^+$; СВЭЖХ: 99,83%.

Пример 12. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-5a-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 12F)



Синтез (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (1, 4,0 г, 23,4 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли гидроксид натрия (2,8 г, 70,2 ммоль) с последующим добавлением 4-(метилсульфонил)бензальдегида (2, 4,3 г, 23,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакцию массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (20 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, н-пентаном и высушивали под вакуумом с получением (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 5,3 г, 68,0%; MS (ESI) m/z 338,15 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (4).

К раствору (Е)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-(метилсульфонил)фенил)проп-2-ен-1-она (3, 5,3 г, 15,7 ммоль) в этаноле (30 мл) и дихлорметане (6 мл) при 0°C добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия (4,4 г, 110,1 ммоль) с последующим добавлением 30% пероксида водорода (11,3 мл, 110,1 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали. Полученное твердое вещество растирали с н-пентаном и этанолом, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (4) в форме твердого вещества светло-коричневого цвета. Выход: 0,80 г, 15,3%; MS (ESI) m/z 352,13 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-3-хлор-7а-гидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (6).

Раствор 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-(метилсульфонил)фенил)-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (4, 1,9 г, 5,4 ммоль) и метилциннамата (5, 8,8 г, 54,1 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 8 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-3-хлор-7а-гидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (6) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 2,5 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8а-гидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (7).

Сырой гас-метил-3-хлор-7а-гидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (6, 2,5 г, 4,8 ммоль) суспендировали в метаноле (30 мл) и обрабатывали 25% метоксида натрия в метаноле (15 мл) с последующим нагреванием при 80°C в течение 2 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8а-гидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (7). Выход: 1,6 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (8).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (3,96 г, 18,8 ммоль), гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8а-гидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (7, 1,6 г, 3,1 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли уксусную кислоту (1,87 г, 31,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% дихлорметана в метаноле в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (8) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,6 г, 37,5%; MS (ESI) m/z 516,1 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (9).

К раствору гас-метил-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (8, 0,6 г, 1,16 ммоль) в метаноле, тетрагидрофуране и воде (2:1:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (0,27 г, 11,16 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1М соляной кислотой до pH ~2-3. Осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,45 г, 77,5%; MS (ESI) m/z 502,04 $[M+1]^+$.

Синтез (5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 12F).

К раствору гас-(5аR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-5а-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (9, 0,3 г, 0,59 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,28 г, 1,79 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,27 г, 1,79 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,46 г, 3,59 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,24 г, 2,99 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 32 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% дихлорметана в метаноле в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при

пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-5a-(4-(метилсульфонил)фенил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксиамида (гас-соед. № 12F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Энантимеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6±250) мм]. Выход: 0,16 г, (рацемическая смесь).

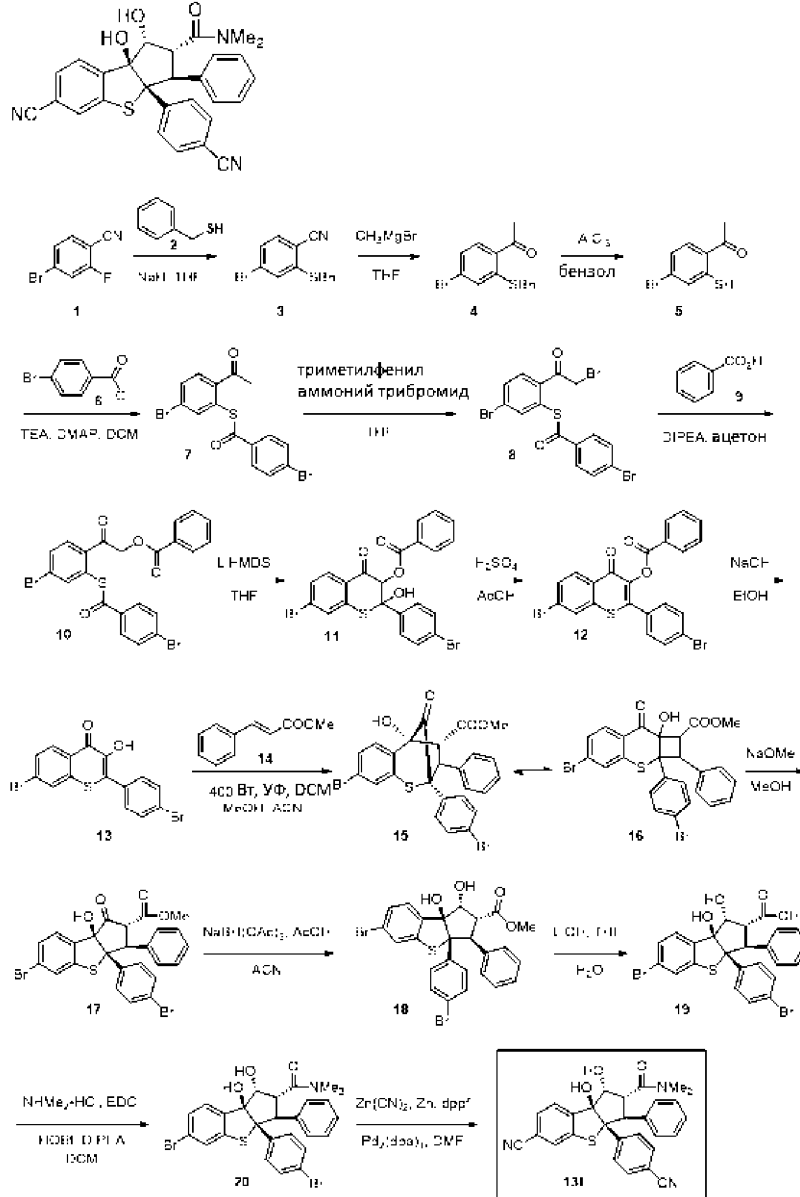
Пик 1 (47 мг), $[\alpha]_D +196,1^\circ$ (с 0,1, CHCl_3), $R_t=8,089$ мин, э.и. >99%,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,04 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,96 (т, J=9,6 Гц, 3H), 6,16 (с ушир., 1H), 5,38 (с ушир., 1H), 4,77 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,64 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,78 (с, 3H); MS (ESI) m/z 529,35 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,92%.

Пик 2 (соед. № 12F, 44 мг), $[\alpha]_D -173,2^\circ$ (с 0,1, CHCl_3), $R_f=16,147$ мин, э.и. $>99\%$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,04 (т, J=7,2 Гц, 2H), 6,96 (т, J=9,6 Гц, 3H), 6,18 (с ушир., 1H), 5,36 (с ушир., 1H), 4,77 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,64 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 3,03 (с, 3H), 2,98 (с, 3H); MS (ESI) m/z 529,34 [M+1]⁺.

Пример 13. гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-циано-3а-(4-цианопенил)-1,8b-дигидрокси-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксамид (соед. № 13F)



Синтез 2-(бензилтио)-4-бромбензонитрила (3).

К перемешиваемой суспензии гидрида натрия (30,15 г, 753,7 ммоль) в тетрагидрофуране (1 500 мл), бензилмеркаптан (2, 62,4 г, 502,6 ммоль) медленно добавляли при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. 4-Бром-2-фторбензонитрил (1, 100,0 г, 502,6 ммоль) медленно добавляли при той же температуре и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции массу обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом.

Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(бензилтио)-4-бромбензонитрила (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 19,3 г, 62%; MS (ESI) m/z 302,01 [M-1].

Синтез 1-(2-(бензилтио)-4-бромфенил)этан-1-она (4).

К раствору 2-(бензилтио)-4-бромбензонитрила (3, 90,0 г, 297,0 ммоль) в тетрагидрофуране (1000 мл), 3М метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (2 90,4 мл, 8 91,0 ммоль) добавляли по каплям при -10°C. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. После завершения реакцию массу подкисляли насыщенным раствором 6М хлорида водорода и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-(бензилтио)-4-бромфенил)этан-1-она (4) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 74,0 г. Сырой продукт.

Синтез 1-(4-бром-2-меркаптофенил)этан-1-она (5).

К раствору трихлорида алюминия (74,79 г, 562,50 ммоль) в бензоле (1200 мл) 1-(2-(бензилтио)-4-бромфенил)этан-1-он (4, 60,0 г, 187,5 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакцию массу подщелачивали 1н. раствором гидроксида натрия до pH ~8-9 и затем промывали этилацетатом. Затем водный слой подкисляли 1М раствором хлорида водорода до pH ~5-6 и затем экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-бром-2-меркаптофенил)этан-1-она (5) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 31,5 г, 73,2%; MS (ESI) m/z 229,09 [M-1].

Синтез S-(2-ацетил-5-бромфенил)-4-бромбензотиоата (7).

К раствору 1-(4-бром-2-меркаптофенил)этан-1-она (5, 21,5 г, 93,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл) триэтиламин (39,2 г, 28,04 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин (1,1 г, 9,3 ммоль) добавляли при 0°C с последующим медленным добавлением 4-бромбензоилхлорида (6, 30,7 г, 140,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию массу гасили холодной водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое растирали с пентаном с получением S-(2-ацетил-5-бромфенил)-4-бромбензотиоата (7) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 27,9 г, 72,4%; MS (ESI) m/z 411,04 [M-1].

Синтез S-(5-бром-2-(2-бромацетил)фенил)-4-бромбензотиоата (8).

К раствору S-(2-ацетил-5-бромфенил)-4-бромбензотиоата (7, 27,0 г, 67,0 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл), триметилфениламмоний трибромид (33,2 г, 88,0 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакцию массу охлаждали и добавляли воду с последующей экстракцией этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением S-(5-бром-2-(2-бромацетил)фенил)-4-бромбензотиоата (8) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 12,5 г, сырой продукт.

Синтез 2-(4-бром-2-(4-бромбензоил)тио)фенил)-2-оксоэтилбензоата (10).

К раствору бензойной кислоты (9, 2,98 г, 24,48 ммоль) в ацетоне (750 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (3,15 г, 24,48 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли S-(5-бром-2-(2-бромацетил)фенил)-4-бромбензотиоат (8, 12,0 г, 24,48 ммоль). Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 10% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-бром-2-(4-бромбензоил)тио)фенил)-2-оксоэтилбензоата (10) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 4,0 г, сырой продукт.

Синтез 7-бром-2-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксотииохроман-3-ил бензоата (11).

К раствору 2-(4-бром-2-(4-бромбензоил)тио)фенил)-2-оксоэтил бензоата (10, 4,0 г, 7,53 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл), 1М бис(триметилсилил)амида лития в тетрагидрофуране (22,5 мл, 3,0 ммоль) добавляли при -78°C. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 7-бром-2-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксотииохроман-3-ил бензоат (11) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 3,2 г, сырой продукт.

Синтез 7-бром-2-(4-бромфенил)-4-оксо-4Н-тиохромен-3-ил бензоата (12).

К раствору 7-бром-2-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксотииохроман-3-ил бензоата (11, 3,2 г, 6,2

ммоль) в уксусной кислоте (6,4 мл, 2 объема) добавляли по каплям серную кислоту (3,2 мл, 1 объем) и перемешивали смесь в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения к реакционной смеси добавляли дробленый лед и осажденное твердое вещество фильтровали, промывали холодной водой и высушивали при пониженном давлении, получая 7-бром-2-(4-бромфенил)-4-оксо-4Н-тиохромен-3-ил бензоат (12) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 3,0 г, сырой продукт.

Синтез 1-бром-2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-тиохромен-4-она (13).

К раствору 7-бром-2-(4-бромфенил)-4-оксо-4Н-тиохромен-3-ил бензоата (12, 3,0 г, 5,8 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли 10% раствор гидроксида натрия (8,9 г, 2,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. После завершения реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и подкисляли 1М хлорида водорода до pH ~6. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 7-бром-2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-тиохромен-4-он (13) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,8 г, 34%; MS (ESI) m/z 408,98 [M-1]⁻.

Синтез гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-8-бром-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[b]тиепин-4-карбоксилата (15/16).

Раствор 7-бром-2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-тиохромен-4-она (13, 0,8 г, 1,95 ммоль) и метилциннамата (14, 3,16 г, 19,5 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в ультрафиолетовом свете 400 Вт в течение 15 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-8-бром-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[b]тиепин-4-карбоксилата (15/16). Выход: 0,6 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-8b-гидрокси-1-оксо-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1Н-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксилата (17).

Сырой метил-(2S,3S,4S,5R)-8-бром-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[b]тиепин-4-карбоксилат (15, 16, 0,60 г) суспендировали в метаноле (6 мл) и обрабатывали 25% метоксида натрия в метаноле (6 мл). Смесь затем нагревали при 90°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт обрабатывали раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-8b-гидрокси-1-оксо-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1Н-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксилата (17).

Выход: 450 мг, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-1,8b-дигидрокси-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1Н-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксилата (18).

К раствору гас-метил-(2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-8b-гидрокси-1-оксо-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1Н-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксилата (17, 0,45 г, 0,78 ммоль) в ацетонитриле (10,0 мл) добавляли триацетоксидборгидрид натрия (0,99 г, 4,71 ммоль) и уксусную кислоту (0,47 мл, 7,85 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения сырым. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 30-40% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-1,8b-дигидрокси-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1Н-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксилата (18). Выход: 0,12 г, 26%, MS (ESI) m/z 572,98 [M-1]⁻.

Синтез гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-1,8b-дигидрокси-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1Н-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоновой кислоты (19).

К раствору гас-метил-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-1,8b-дигидрокси-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1Н-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксилата (18, 0,12 г, 0,2 ммоль) в смеси тетрагидрофуран:вода (7:3, 10 мл) добавляли гидроксид лития (0,10 г, 4,18 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную массу охлаждали до 0°C и подкисляли 1М хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-1,8b-дигидрокси-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1Н-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоновой кислоты (19) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,10 г, 86%, MS (ESI) m/z 559,05 [M-1]⁻.

Синтез гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-1,8b-дигидрокси-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1Н-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксамида (20).

К раствору гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-1,8b-дигидрокси-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1Н-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоновой кислоты (19, 0,10 г, 0,17 ммоль) в дихлорметане (10 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,133 г, 0,69 ммоль), гидроксibenзотриазол

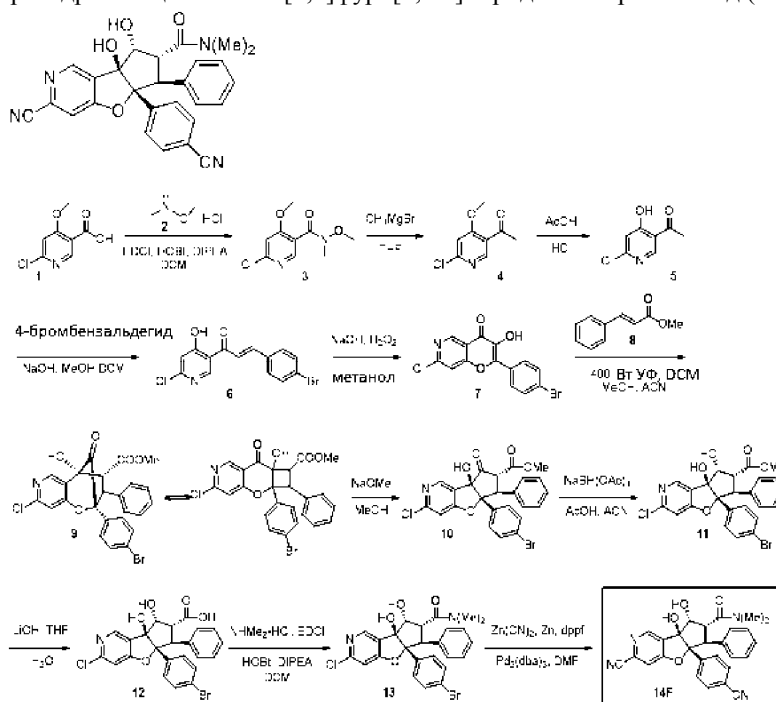
(0,095 г, 0,7 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,32 мл, 1,8 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали смесь в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,10 г, 1,16 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (25 мл) и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 50% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Адекватные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-1,8b-дигидрокси-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксамида (20) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 80,0 мг, 77%, MS (ESI) m/z 588,10.

Синтез гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-циано-3a-(4-цианофенил)-1,8b-дигидрокси-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксамида (соед. № 13F).

К смеси гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-6-бром-3a-(4-бромфенил)-1,8b-дигидрокси-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксамида (20, 0,07 г, 0,11 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) при комнатной температуре добавляли цианид цинка (0,083 г, 0,71 ммоль) и порошок цинка (0,011 г, 0,017 ммоль) и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,013 г, 0,002 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,032 г, 0,003 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин с последующим нагреванием реакционной смеси при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали ледяной водой, осажденное твердое вещество фильтровали и очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 40% этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением гас-(1R, 2R,3S,3aR,8bS)-6-циано-3a-(4-цианофенил)-1,8b-дигидрокси-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-бензо[b]циклопента[d]тиофен-2-карбоксамида (соед. № 13F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,018 мг, 31%. MS (ESI) m/z 482,38 [M+1]⁺; СВЭЖХ 95,7%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,90 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,60-7,57 (м, 3H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,07-7,06 (м, 3H), 6,78-6,76 (м, 2H), 6,08 (с, 1H), 5,91 (д, J=6,5 Гц, 1H), 5,00 (дд, J=8,3, 6,8 Гц, 1H), 4,32 (д, J=12,2 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=12,0, 8,8 Гц, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,69 (с, 3H).

Пример 14. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 14F)



Синтез 6-хлор-N,4-диметокси-N-метилникотинамида (3).

К раствору 6-хлор-4-метоксиникотиновой кислоты (1, 25,0 г, 133,6 ммоль) в дихлорметане (300 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (38,44 г, 200,5 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (30,40 г, 200,4 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (69,8 мл, 400,8 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали смесь в течение 5 мин. N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (2, 19,56 г, 200,53 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концен-

трировали с получением сырого продукта. Сырой продукт перекристаллизовывали в этаноле с получением 6-хлор-N,4-диметокси-N-метилникотинамида (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 19,3 г, 62%; MS (ESI) m/z 231,17 $[M+1]^+$.

Синтез 1-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она (4).

К раствору 6-хлор-N,4-диметокси-N-метилникотинамида (3, 17,0 г, 73,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (200 мл) метилмагнийбромид (26,43 мл, 221,7 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин при 0°C. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакцию массу обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она (4) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 12,0 г, 87%; MS (ESI) m/z 186,17 $[M+1]^+$.

Синтез 1-(6-хлор-4-гидроксипиридин-3-ил)этан-1-она (5).

К раствору 1-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она (4, 10,0 г, 54,0 ммоль) в уксусной кислоте (30,0 мл) добавляли 6М хлорида водорода (60,0 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакцию массу концентрировали при пониженном давлении и разбавляли водой, охлаждали до 0°C и подщелачивали 10% раствором NaOH до pH ~9-10, экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали для восстановления исходного материала. Водный слой охлаждали до 0°C и подкисляли 6М хлорида водорода. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 1-(6-хлор-4-гидроксипиридин-3-ил)этан-1-она (5) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 6,3 г, 68,4%; MS (ESI) m/z 170,08 $[M-1]^-$.

Синтез (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(6-хлор-4-гидроксипиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (6).

К раствору 1-(6-хлор-4-гидроксипиридин-3-ил)этан-1-она (5, 5,5 г, 32,0 ммоль) в смеси метанол: дихлорметан (50:20 мл) добавляли гидроксид натрия (3,84 г, 96,0 ммоль) с последующим добавлением 4-бромбензальдегида (6,5 г, 35,0 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакцию массу охлаждали и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(6-хлор-4-гидроксипиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (6) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 10,5 г, 95%; MS (ESI) m/z 338,08 $[M+1]^+$.

Синтез 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-она (7).

К раствору (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(6-хлор-4-гидроксипиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (6, 10,0 г, 29,0 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляли 10% гидроксид натрия (36 мл, 88,0 ммоль) с последующим добавлением при комнатной температуре пероксида водорода (6,57 мл, 58,0 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали 6М хлорида водорода до pH ~7. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-он (7) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,1 г, 30%; MS (ESI) m/z 350,08 $[M-1]^-$.

Синтез гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-8-хлор-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино [3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (9).

Раствор 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-она (7, 3,1 г, 8,5 ммоль) и метилциннамата (8, 13,82 г, 85,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 24 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Железные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-8-хлор-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (9). Выход: 3,1 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фура[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (10).

Сырой гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-8-хлор-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилат (9, 3,1 г) суспендировали в метаноле (30 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 20 мл) и нагревали смесь до 90°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли смесь раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фура[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (10). Выход: 2,2 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фура[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (11).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (5,2 г, 24,0 ммоль), гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фура[3,2-

с]пиридин-7-карбоксилата (10, 2,1 г) в ацетонитриле (50 мл) добавляли уксусную кислоту (2,4 мл, 40,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 30% этилацетатом в гексанах. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (11) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 1,21 г, 57,6%; MS (ESI) m/z 516,22 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (12).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (11, 1,2 г, 2,3 ммоль) в тетрагидрофуране и воде (3:1, 15 мл) добавляли гидроксид лития (0,55 г, 23,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1M хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (12) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 1,05 г, 90%; MS (ESI) m/z 502,06 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (13).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (12, 0,7 г, 13,9 ммоль) в дихлорметане (50 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (0,8 г, 4,17 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,63 г, 4,17 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,43 мл, 8,3 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,56 г, 6,9 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 70% этилацетатом в гексанах. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (13) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,52 г, 71%; MS (ESI) m/z 523,21 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 14F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (13, 0,5 г, 0,94 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) добавляли при комнатной температуре цианид цинка (0,66 г, 5,6 ммоль) и цинк (0,007 г, 0,11 ммоль) и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,013 г, 0,018 ммоль), трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий (0,026 г, 0,028 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 70% этилацетатом в гексанах. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-циано-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 14F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,15 г, 34%; MS (ESI) m/z 467,20 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,06-6,98 (м, 3H), 6,84 (д, J=6, 8 Гц, 2H), 6,13 (с, 1H), 5,98 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,95 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,27-4,14 (м, 2H), 3,23 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Пример 15. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 15F)

К суспензии 2,6-дихлорникотиновой кислоты (1, 2

Синтез 2-хлор-N, 6-диметокси-N-метилникотинамида (4).

Синтез 1-(2-хлор-6-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она (5).

Синтез 1-(6-метокси-2-(4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)этан-1-она (7).

- 89 -

(100 мл) в атмосфере азота добавляли при 0°C гидрид натрия (4,5 г, 113,4 моль) и перемешивали в течение 10 мин, 4-метоксибензил спирт (6, 11,0 мл, 75,6 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию массу разбавляли водой (200 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (2±150 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 20% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(6-метокси-2-(4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)этан-1-она (7) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 10,5 г, 48,3%; MS (ESI) m/z 288,23 $[M+1]^+$.

Синтез 3-ацетил-6-метоксипиридин-2 (1H)-она (8).

К холодному раствору 1-(6-метокси-2-(4-метоксибензил)окси)пиридин-3-ил)этан-1-она (7, 10,5 г, 36, 6 ммоль) в дихлорметане (100 мл) трифторуксусную кислоту (2,0 мл) добавляли при 0°C, и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения насыщенный раствор бикарбоната натрия к реакционной смеси добавляли и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-ацетил-6-метоксипиридин-2(1H)-она (8) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 5,0 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 168,17 $[M+1]^+$.

Синтез (E)-3-(3-(4-бромфенил)акрилоил)-6-метоксипиридин-2(1H)-она (10).

К раствору 3-ацетил-6-метоксипиридин-2(1H)-она (8, 4,5 г, 26,4 ммоль) в метаноле (30,0 мл) добавляли гидроксид натрия (3,17 г, 79,4 ммоль) и 4-бромбензальдегид (9, 5,3 г, 29,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакцию массу охлаждали и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (E)-3-(3-(4-бромфенил)акрилоил)-6-метоксипиридин-2(1H)-она (10) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 8,5 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 332,11 $[M-1]^-$.

Синтез 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-7-метокси-4H-пирано[2,3-b]пиридин-4-она (11).

К раствору (E)-3-(3-(4-бромфенил)акрилоил)-6-метоксипиридин-2(1H)-она (10, 6 г, 17,8 ммоль) в этаноле/дихлорметане (1:1, 200 мл) добавляли гидроксид натрия (10%, 50 мл, 124,6 ммоль) с последующим добавлением 30% пероксида водорода (14,1 мл, 124,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч (наблюдалось чрезмерное выделение тепла, поэтому должны быть приняты меры предосторожности). После завершения реакцию массу охлаждали до 0°C, и pH доводили до 8, используя 6M соляной кислоты. Растворители удаляли при пониженном давлении и твердое вещество фильтровали. Твердое вещество суспендировали в этаноле и нейтрализовали добавлением 6M хлорида водорода (pH ~6) при 0°C. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-7-метокси-4H-пирано[2,3-b]пиридин-4-он (11) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,2 г, 41%; MS (ESI) m/z 348,16 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(2S,4R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-8-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-b]пиридин-4-карбоксилат а (13/14).

Раствор 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-7-метокси-4H-пирано[2,3-b]пиридин-4-она (11, 3,0 г, 8,6 ммоль) и метилциннамата (12, 1,4 г, 86,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 16 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали Combi-flash (12 г, RediSep), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(2S,4R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-8-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-b]пиридин-4-карбоксилата (13/14) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,3 г, сырой продукт. MS (ESI) m/z 508,33 $[M-1]^-$.

Синтез гас-метил-(4bR,6R,1S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-2-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата (15).

Сырой гас-метил-[2S,4R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-8-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-b]пиридин-4-карбоксилата (13/14, 1,3 г) суспендировали в метаноле (13,0 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 13,0 мл), нагревали смесь до 80°C в течение 2 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и реакцию смесь разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-2-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата (15) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 1,1 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 508,33 $[M-1]^-$.

Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата (16).

К раствору гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-2-метокси-5-оксо-7-фенил-

4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата (15, 1,0 г, 2,1 ммоль) в ацетонитриле (20,0 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (2,7 г, 12,9 ммоль) и уксусную кислоту (1,23 мл, 22,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата (16) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 120 мг, 12%; MS (ESI) m/z 512,32 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (11).

К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксилата (16, 110 мг, 0,21 ммоль) в метаноле и воде (2:1, 6,0 мл) добавляли гидроксид лития (20,0 мг, 0,86 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1M хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (17) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 100 мг, 93%; MS (ESI) m/z 496,16 [M-1]⁻.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида (18).

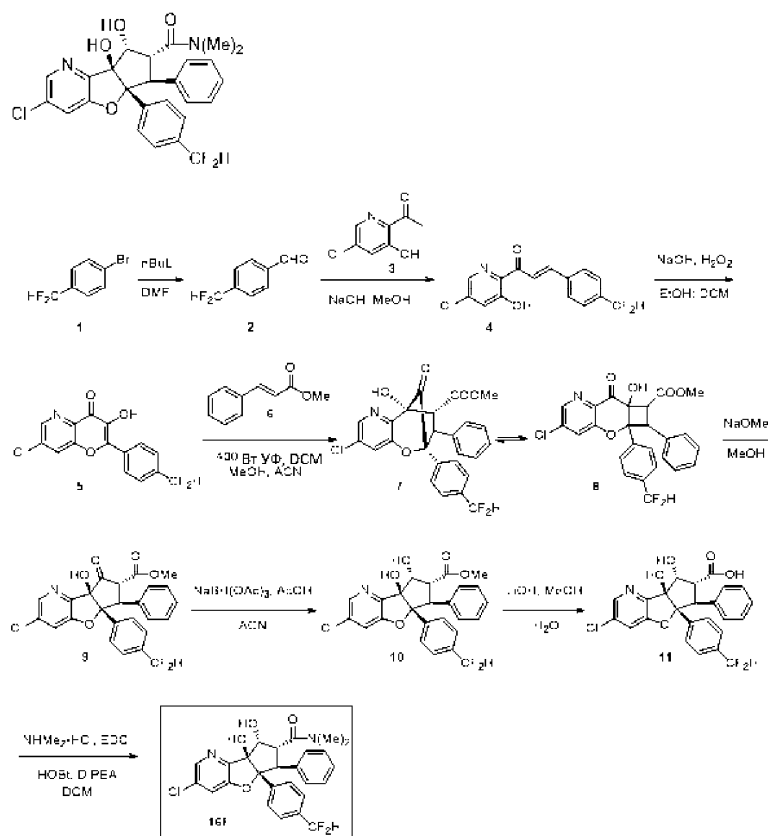
К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоновой кислоты (17, 100 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (96,0 мг, 0,50 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (76,0 мг, 0,50 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,213 мл, 1,2 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (81,0 мг, 1,0 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, RediSep) с использованием 70% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида (18) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 40,0 мг, 37,9%; MS (ESI) m/z 525,28 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 15F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида (18, 40,0 мг, 0,076 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) цианид цинка (18,0 мг, 0,152 ммоль) и цинк (25,0 мг, 0,38 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (4,0 мг, 0,015 ммоль), трис(дибензилдипалладий) (7,1 мг, 0,015 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали ВЭЖХ с обратной фазой и желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-2-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-b]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 15F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 8,0 мг, 23%; MS (ESI) m/z 472,44 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,06-6,97 (м, 3H), 6,85 (д, J=7,12 Гц, 2H), 6,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,69 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,92 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,26 (д, J=13,1 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=13,0, 8,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,22 (с, 3H), 2,72 (с, 3H).

Пример 16. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(диформетил)фенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 16F)



Синтез 4-(дифторметил)бензальдегида (2).

К раствору 1-бром-4-(дифторметил)бензола (1, 20,0 г, 96,6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (200 мл), *n*-бутиллитий в гексане (2,5М, 38,6 мл, 96,6 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин при -78°C . Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при -78°C и *N,N*-диметилформамид (35,3 мл, 579,6 ммоль) добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакцию массу нагревали до 0°C и обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 2% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемую фракцию концентрировали ниже 30°C при пониженном давлении с получением 4-(дифторметил)бензальдегида (2) в форме светло-желтой жидкости (используемого как свежеполученное соединение, очень нестабильное). Выход: 9,0 г, 59,7%; MS (ESI) *m/z*: плохая ионизация.

Синтез (E)-1-(5-хлор-3-гидрокси-2-пиридин-ил)-3-(4-(дифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (4).

К раствору 1-(5-хлор-3-гидрокси-2-пиридин-ил)этан-1-она (3, 10,4 г, 60,8 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли гидроксид натрия (7,3 г, 182,4 ммоль) и 4-(дифторметил)бензальдегид (2, 9,5 г, 60,8 ммоль), реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 1 ч. После завершения реакцию массу охлаждали и полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (E)-1-(5-хлор-3-гидрокси-2-пиридин-ил)-3-(4-(дифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (4) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 20,0 г, сырой продукт; MS (ESI) *m/z* 308,3 [M-1].

Синтез 7-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (5).

К раствору (E)-1-(5-хлор-3-гидрокси-2-пиридин-ил)-3-(4-(дифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (4, 20,0 г, 64,7 ммоль) в смеси этанол:дихлорметан (150 мл) добавляли 10% гидроксид натрия (129 мл, 323,6 ммоль) с последующим добавлением пероксида водорода (26,5 мл, 226,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию смесь охлаждали и нейтрализовали 6М хлорида водорода до pH ~7. Растворители отгоняли и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 7-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (5) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,0 г, 13%; MS (ESI) *m/z* 322,17 [M-1].

Синтез 6-метил-6-(6S,7S,8S,9R)-3-хлор-6-(4-(дифторметил)фенил)-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-*b*]пиридин-8-карбоксилата (7/8).

Раствор 7-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (5, 3,0 г, 8,5 ммоль) и метилциннамата (6, 13,82 г, 85,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 16 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой

продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(6S,7S,8S,9R)-3-хлор-6-(4-(дифторметил)фенил)-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилата (7/8) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 3,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (9).

Сырой метил-(6S,7S,8S,9R)-3-хлор-6-(4-(дифторметил)фенил)-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилат (7, 8, 3,0 г) суспендировали в метаноле (30 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 25 мл), нагревали смесь до 90°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и смесь разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (9) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 2,5 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (10).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (5,2 г, 24,0 ммоль), метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (9, 2,5 г) в ацетонитриле (50 мл) добавляли уксусную кислоту (2,4 мл, 40,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, RediSep) с использованием 30% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (10) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 1,0 г, 33%; MS (ESI) m/z 486,29 [M-1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (11).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (10, 1,2 г, 2,3 ммоль) в метаноле и воде (3:1, 16 мл) добавляли гидроксид лития (0,55 г, 23,0 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1M хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (11) в форме твердого вещества грязно-желтого цвета. Выход: 1,05 г, 93%; MS (ESI) m/z 472,2 [M-1]⁺.

Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 16F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (11, 0,6 г, 13,9 ммоль) в дихлорметане (50 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (0,72 г, 3,7 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,513 г, 6,33 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,34 мл, 7,59 ммоль) добавляли при 0 °C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,514 г, 6,33 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, RediSep) с использованием 70% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (гас-соед. № 16F) в форме твердого вещества белого цвета. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak ID (4,6±250) мм]. Выход: 400 мг, 63,5%.

Пик 1 (116 мг), $[\alpha]_D^{+218,2^\circ}$ (с 0,25, CHCl₃), $R_t=8,37$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 501,40 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,38%;

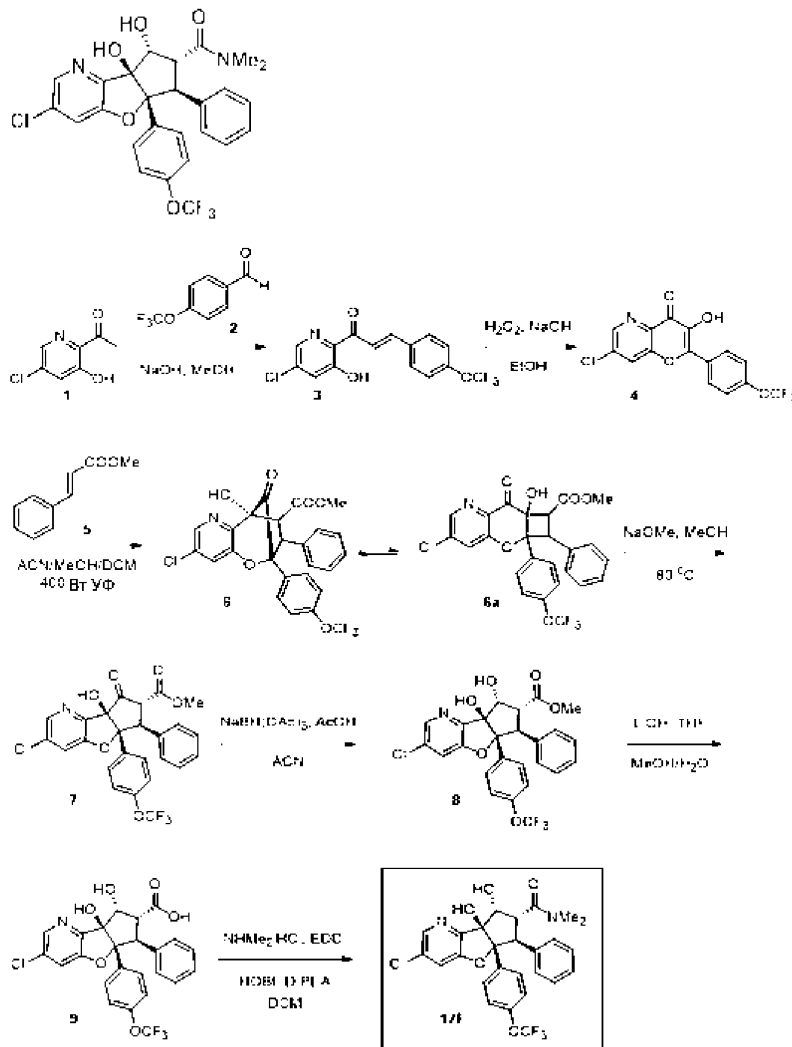
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 4H), 7,03-6,91 (м, 5H), 6,85 (т, J=5,6, 0 Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,76 (т, J=5, 6 Гц, 1H), 4,60 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,30 (дд, J=13,2, 5,2 Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,78 (с, 3H);

пик 2 (соед. № 16F, 129 мг), $[\alpha]_D^{-190^\circ}$ (с 0,28, CHCl₃), $R_t=18,28$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 501,40

$[M+1]^+$; СВЭЖХ: 99,29%;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,28 (дд, $J=16,8$ Гц, 8,4 Гц, 4H), 7,03-6,91 (м, 5H), 6,85 (т, $J=56,0$ Гц, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,30 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,76 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,30 (дд, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 3,28 (с, 3H), 2,79 (с, 3H).

Пример 17. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5а-(4-(трифторметокси)фенил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксаимид (соед. № 17F)



Синтез (E)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (1, 7,0 г, 40,7 ммоль) и 4-(трифторметокси)бензальдегида (2, 7,75 г, 40,7 ммоль) в метаноле (35 мл) добавляли гидроксид натрия (4,89 г, 122,3 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакцию массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, н-пентаном и высушивали под вакуумом с получением (E)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 7,1 г, 50,0%; MS (ESI) m/z 342,18 $[M-1]^-$.

Синтез 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)-4H-пирано[3,2-b]пиридин-4-она (4).

К раствору (E)-1-(5-хлор-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-(трифторметокси)фенил)проп-2-ен-1-она (3, 5,0 г, 14,5 ммоль) в этаноле (50 мл) при 0 °C добавляли 10% водный гидроксид натрия (4,01 г, 101,5 ммоль) с последующим добавлением 30% водного раствора пероксида водорода (11,15 мл, 101,5 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали добавлением 6M хлорида водорода до pH ~7. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали этанолом, пентаном и высушивали под вакуумом с получением 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)-4H-пирано[3,2-b]пиридин-4-она (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,8 г, 51%; MS (ESI) m/z 356,14 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(7S,8S,9R)-3-хлор-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-b]пиридин-8-карбоксилата (6/6a).

Раствор 7-хлор-3-гидрокси-2-(4-(трифторметокси)фенил)-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (4, 2,8 г, 7,8 ммоль) и метилциннамата (5, 12,69 г, 7,8 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 24 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 5% метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(7S,8S,9R)-3-хлор-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-*b*]пиридин-8-карбоксилата (6/6a) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 3,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (7).

Сырой гас-метил-(7S,8S,9R)-3-хлор-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6-(4-(трифторметокси)фенил)-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-*b*]пиридин-8-карбоксилат (6/6a, 3,0 г, 5,7 ммоль) суспендировали в метаноле (60 мл) и обрабатывали 25% метоксидом натрия в метаноле (12,4 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (7) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 3,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (8).

Раствор гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (7, 3,0 г, 5,7 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) охлаждали при 0°C, к этому раствору добавляли уксусную кислоту (3,46 г, 57,7 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (7,3 г, 34,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (8) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,6 г, 20,0%; MS (ESI) *m/z* 522,2 [*M*+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (9).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (8, 0,6 г, 1,15 ммоль) в метаноле, тетрагидрофуране и воде (2:1:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (0,27 г, 11,5 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь концентрировали и охлаждали до 0°C и подкисляли 1M соляной кислоты до pH ~2-3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,45 г, 77%; MS (ESI) *m/z* 506,19 [*M*-1]⁻.

Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 17F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (9, 0,3 г, 0,59 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,275 г, 1,77 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,271 г, 1,77 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,58 мл, 3,54 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,241 г, 2,95 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a-(4-(трифторметокси)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамида (гас-соед. № 17F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6±250) мм]. Выход: 0,15 г, (рацемическая смесь).

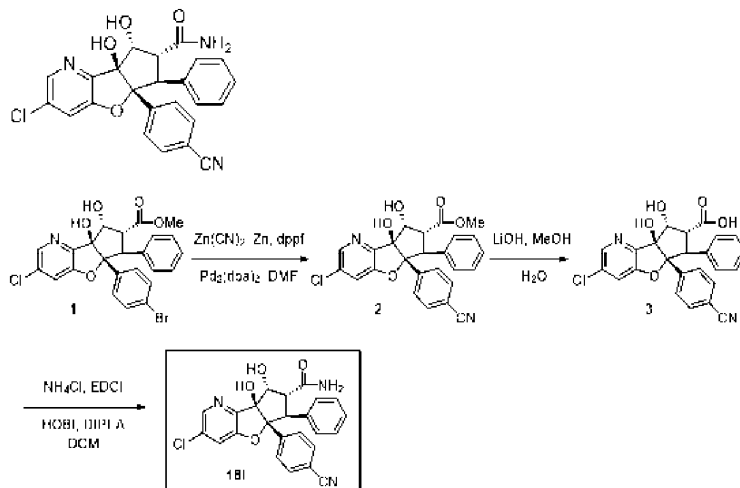
Пик 1 (79 мг), [α]_D+211° (с 0,1, CHCl₃), R_t=5,982 мин, э.и. >99%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,04-6,98 (м, 4H), 6,94 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,10 (с, 1H), 5,31 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,76 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H); MS (ESI) m/z 535,36 $[\text{M}+1]^+$; СВЭЖХ: 98,9%.

Пик 2 (соед. № 17F, 67 мг), $[\alpha]_D -217,4^\circ$ (с 0,1, CHCl_3), $R_t=12,093$ мин, э.и. >99%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,04-6,98 (м, 4H), 6,95 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 6,10 (с, 1H), 5,31 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,76 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H); MS (ESI) m/z 535,39 $[\text{M}+1]^+$; СВЭЖХ: 99,57%.

Пример 18. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 18F)



Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (2).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (1, 0,45 г, 0,87 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) цианид цинка (0,113 г, 0,96 ммоль) и цинк (0,28 г, 0,43 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,012 г, 0,017 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,023 г, 0,026 ммоль) и дегазацию продолжали в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 70% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,31 г, 77,5%; MS (ESI) m/z 463,15 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (3).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (2, 0,3 г, 0,649 ммоль) в метаноле и воде (3:1, 10 мл) добавляли гидроксид лития (0,077 г, 3,246 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали до 0°C и подкисляли 5% лимонной кислотой до pH ~6. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,21 г, 72,4%; MS (ESI) m/z 449,0 $[\text{M}+1]^+$.

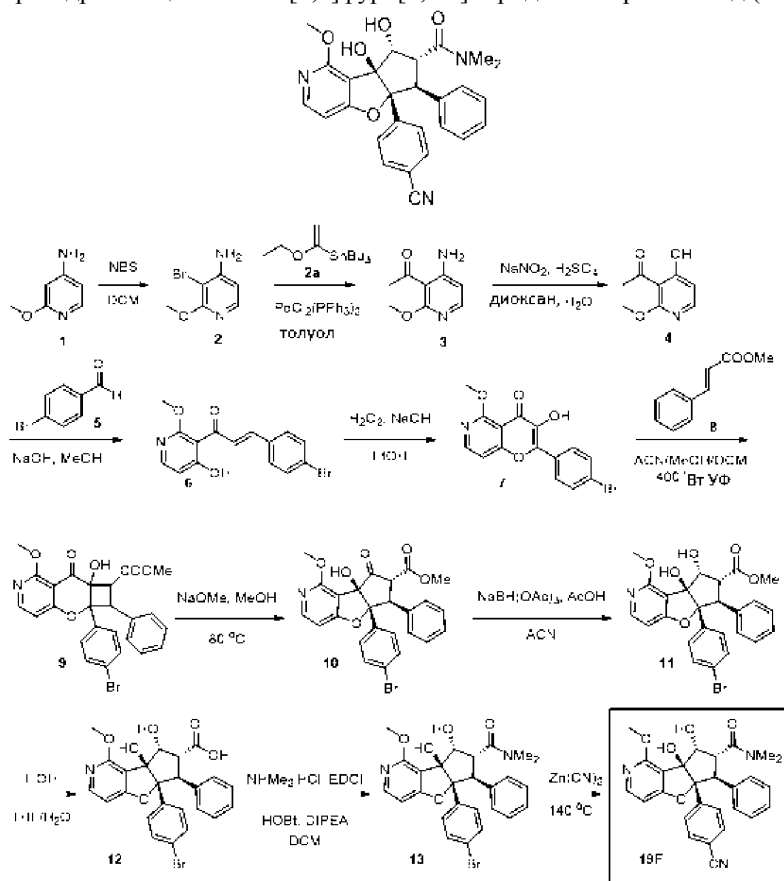
Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 18F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (3, 0,18 г, 0,401 ммоль) в дихлорметане (5 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (0,16 г, 0,803 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,108 г, 0,803 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 1,20 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Хлорид аммония (0,21 г, 4,01 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой

пик 1 (соед. № 18F, 5 мг); $[\alpha]_D$ -184,2° (с 0,27, DMSO); R_t =6,41 мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 448,38 $[M+1]^+$; СВЭЖХ 97,6%;

Пик-2 (7 мг); $[\alpha]_D +128,8^\circ$ (с 0,26, DMSO); $R_t=11,06$ мин., э.и. >99%; MS (ESI) m/z 448,37 $[M+1]^+$; СВЭЖХ 99,2%;

Пример 19. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианопенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 19F)



К раствору 2-метоксипиридин-4-амина (1, 20,0 г, 161,2 ммоль) в дихлорметане (200 мл) при 0°C добавляли N-бром сукцинимид (26,6 г, 161,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин. После завершения смесь гасили ледяной водой (100 мл) и реакционную массу экстрагировали диэтиловым эфиром (300 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт растирали с н-пентаном и диэтиловым эфиром с получением 3-бром-2-метоксипиридин-4-амина (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 30,0 г, 92%; MS (ESI) m/z 203,09 $[M+1]^+$.

К раствору 3-бром-2-метоксипиридин-4-амина (2, 25,0 г, 12 3,7 ммоль) в толуоле (250 мл), трибутил-(1-этоксивинил)станнан (2а, 67,01 г, 185,0 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II)хлорид (8,6 г, 12,3 ммоль), продолжали дегазировать в течение 5 мин и

нагревали реакционную смесь при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом (300 мл) и промывали водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт обрабатывали 1н. соляной кислотой (100 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем подщелачивали раствором бикарбоната натрия до pH ~7 и экстрагировали этилацетатом (300 мл) и промывали водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10% этилацетатом в гексане. Желаемые фракции концентрировали с получением 1-(4-амино-2-метокси-3-пиридин-ил)этан-1-она (3) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 10,0 г, 65%; MS (ESI) m/z 167,16 [M+1]⁺.

Синтез 1-(4-гидрокси-2-метокси-3-пиридин-ил)этан-1-она (4).

К раствору 1-(4-амино-2-метокси-3-пиридин-ил)этан-1-она (3, 10,0 г, 59,8 ммоль) в 1,4-диоксане (250 мл) при 0°C 50% водный раствор серной кислоты (117,3 г, 1 196,9 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин. Раствор нитрита натрия в воде (16,5 г, 239,5 ммоль) добавляли по каплям при 0°C, и нагревали реакционную смесь при 50°C в течение 1 ч. После завершения реакционную массу гасили 10% раствором гидроксида натрия до pH ~7 и экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органический слой отделяли и промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 5% этилацетатом в гексане. Желаемые фракции концентрировали с получением 1-(4-гидрокси-2-метокси-3-пиридин-ил)этан-1-она (4) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,7 г, 37,2%; MS (ESI) m/z: отсутствие ионизации.

Синтез (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-2-метокси-3-пиридин-ил)проп-2-ен-1-она (6).

К раствору 1-(4-гидрокси-2-метокси-3-пиридин-ил)этан-1-она (4, 3,7 г, 22,1 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли гидроксид натрия (2,6 г, 66,3 ммоль) с последующим добавлением 4-бромбензальдегида (5, 4,0 г, 22,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и смесь разбавляли водой (20 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, n-пентаном и высушивали под вакуумом с получением (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-2-метокси-3-пиридин-ил)проп-2-ен-1-она (6) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 5,0 г, 68,0%; MS (ESI) m/z 334,10 [M+1]⁺.

Синтез 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-она (7).

К раствору (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-2-метокси-3-пиридин-ил)проп-2-ен-1-она (6, 6,0 г, 18,0 ммоль) в этаноле (60 мл) и дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли 10% водный раствор гидроксида натрия (50 мл, 126,6 ммоль) с последующим добавлением 30% водного раствора пероксида водорода (4,2 мл, 126,6 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакционную массу охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл) и органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество растирали с n-пентаном и этанолом, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-она (7) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 2,0 г, 32,2%; MS (ESI) m/z 348,07 [M+1]⁺.

Синтез метил-5а-(4-бромфенил)-7а-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (9).

Раствор 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-он (7, 2,0 г, 5,7 ммоль) и метилцианната (8, 9,34 г, 50,7 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 8 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением метил-5а-(4-бромфенил)-7а-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (9) в форме желтой липкой массы. Выход: 1,7 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-5а-(4-бромфенил)-8а-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (10).

Сырой метил-5а-(4-бромфенил)-7а-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-с]пиридин-7-карбоксилат (9, 1,7 г, 3,3 ммоль) суспендировали в метаноле (20 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5аR,6S,7R,8aR)-5а-(4-бромфенил)-8а-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (10). Выход: 1,6 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (11).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (3,99 г, 18,8 ммоль), гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-8a-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (10, 1,6 г, 3,1 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли уксусную кислоту (1,77 г, 31,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (11) в форме твердого вещества желтоватого цвета. Выход: 0,03 г, 2,0%; MS (ESI) m/z 512,1 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (12).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента [4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (11, 0,03 г, 0,06 ммоль) в тетрагидрофуране и воде (3:1, 4 мл) добавляли гидроксид лития (0,015 г, 0,06 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1M соляной кислотой до pH ~2-3. Осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (12) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,02 г, 69,3%; MS (ESI) m/z 498,24 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (13).

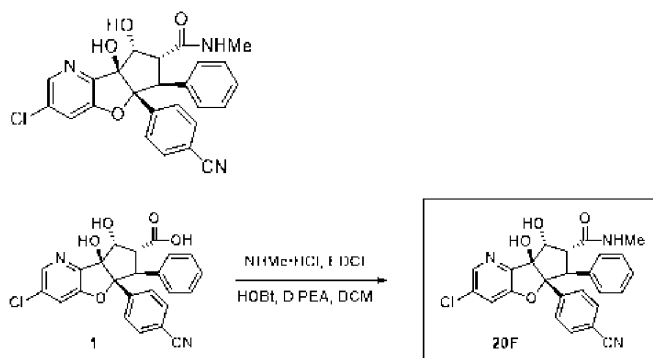
К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (12, 0,02 г, 0,04 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,019 г, 0,12 ммоль), гидроксибензотриазол (0,018 г, 0,12 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,04 г, 0,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,016 г, 0,20 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% дихлорметана в метаноле. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (13) в форме желтой липкой массы. Выход: 0,02 г, 95%; MS (ESI) m/z 525,15 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 19F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (13, 0,02 г, 0,04 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) цианид цинка (0,026 г, 0,22 ммоль) и цинк (0,001 г, 0,004 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,5 мг, 0,0001 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (1,0 мг, 0,0001 ммоль), продолжали дегазировать в течение 5 мин и нагревали реакцию смесь при 140°C в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 19F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 3,5 мг, 20%; MS (ESI) m/z 472,44 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,04 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,03 (т, J=8,0 Гц, 2H), 6,96 (т, J=7,2 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,83 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,10 (с, ушир., 1H), 4,75 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,44 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=13,6, 5,2 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Пример 20. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианфенил)-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 20F)



Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 20F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 0,13 г, 0,29 ммоль) в дихлорметане (10 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (0,13 г, 0,87 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,12 г, 0,87 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,5 мл, 2,9 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Метиламин гидрохлорид (0,097 г, 1,45 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. После завершения реакциюнную массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,1R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (гас-соед. № 20F) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 120 мг, 90%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IC(4,6±250) мм].

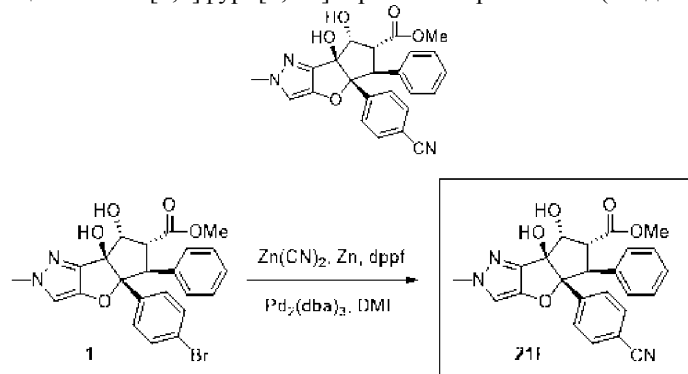
Пик 1 (22 мг); $[\alpha]_D +51,4^\circ$ (с 0,14, CHCl_3); $R_t=5,66$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 462,41 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 99,09%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,17 (кв., $J=4,3$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,08-6,96 (м, 5H), 6,19 (с, 1H), 5,29 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 4,52 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,95 (дд, $J=14,0, 4,4$ Гц, 1H), 2,55 (д, $J=4,5$ Гц, 3H).

Пик 2 (соед. № 20F, 18 мг); $[\alpha]_D -178^\circ$ (с 0,13, CHCl_3); $R_t=7,24$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 462,42 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 99,61%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,20 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,17 (кв., $J=4,3$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,08-6,96 (м, 5H), 6,19 (с, 1H), 5,29 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 4,52 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J=14,0, 4,4$ Гц, 1H), 2,56 (д, $J=4, 6$ Гц, 3H).

Пример 21. гас-Метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4а-(4-цианофенил)-7,7а-дигидрокси-2-метил-5-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилат (соед. № 21F)



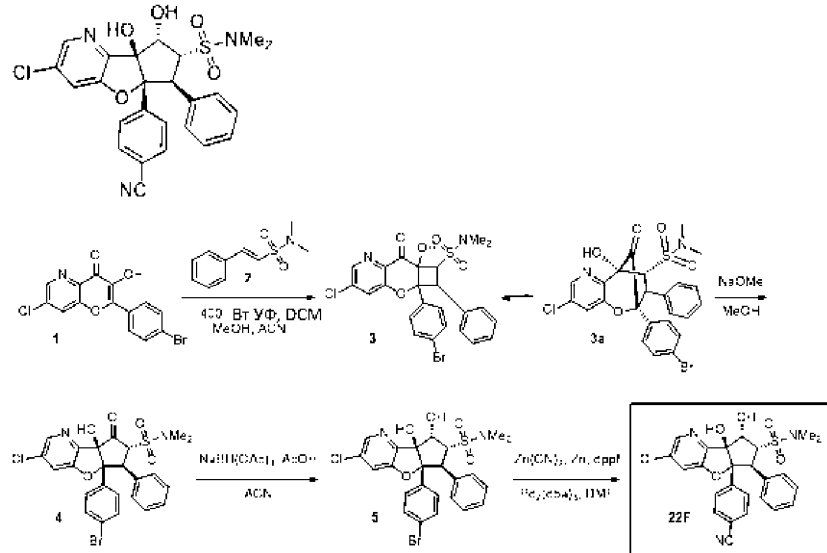
Синтез гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4а-(4-цианофенил)-7,7а-дигидрокси-2-метил-5-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (соед. № 21F).

К раствору гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4а-(4-бромфенил)-7,7а-дигидрокси-2-метил-5-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (1, 0,018 г, 0,037 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) цианид цинка (0,026 г, 0,22 ммоль) и цинк (0,001 г, 0,004 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,001 г, 0,0007 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,002 г, 0,0009 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 2 ч. После завершения реакциюнную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на ко-

лонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-хлор-4a-(4-цианопенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамид (соед. № 21F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,004 г, 25% (рацемическая смесь),

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,27 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,07-6,98 (м, 3H), 6,87 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 5,77 (с, 1H), 5,71 (ушир., 1H), 4,66 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,35 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 4,05 (дд, $J=14,0$, 6,0 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,54 (с, 3H); MS (ESI) m/z 432,4 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 22. гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианопенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамид (соед. № 22F)



Синтез гас-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,6,7a,8-тетрагидро-7H-циклобута[5,6]пирано[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (3/3a).

Раствор 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4H-пирано[3,2-b]пиридин-4-она (1, 1,5 г, 4,27 ммоль) и (E)-N,N-диметил-2-фенилэтен-1-сульфонамида (2, 4,50 г, 21,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 3 дней ультрафиолетовым светом 400 Вт. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении, получая гас-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,6,7a,8-тетрагидро-7H-циклобута[5,6]пирано[3,2-b]пиридин-7-сульфонамид (3/3a) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,7 г, сырой продукт.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (4).

Сырой продукт гас-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,6,7a,8-тетрагидро-7H-циклобута[5,6]пирано[3,2-b]пиридин-7-сульфонамид (3, 0,7 г) суспендировали в метаноле (20 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 10 мл) и нагревали смесь до 80°C в течение 2 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь обрабатывали раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (4) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,35 г, сырой продукт.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (5).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (1,27 г, 3,73 ммоль) и гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (4, 0,35 г, 0,622 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли уксусную кислоту (4,0 мл, 6,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 50%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Полученное соединение очищали ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции концентрировали при пони-

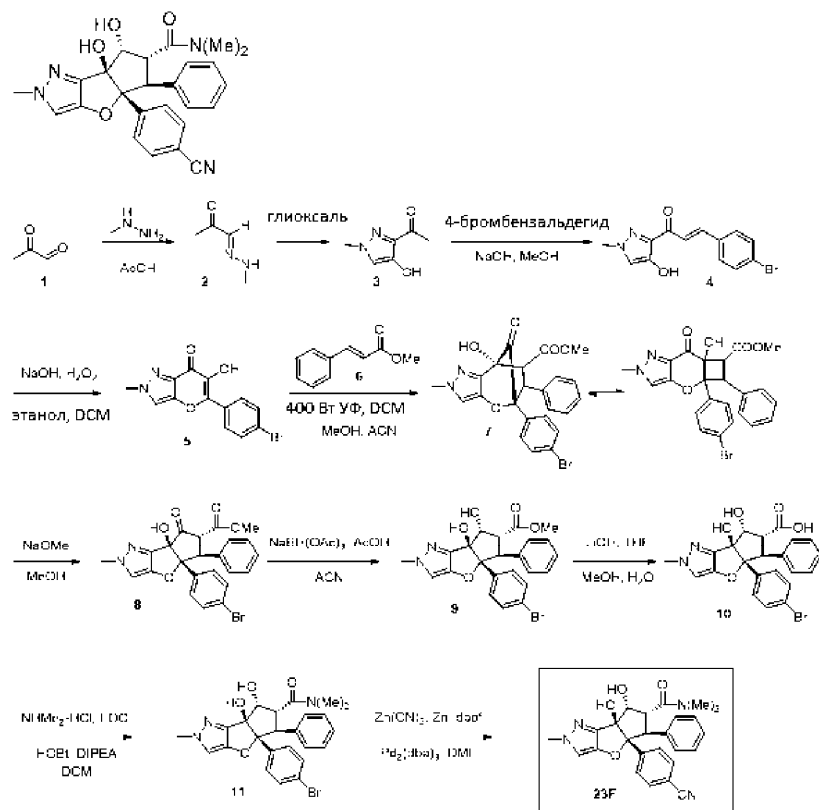
женном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента [4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (5) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 0,04 г, 10%. MS (ESI) m/z 565,06 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианопенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуор[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (соед. № 22F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (0,03 г, 0,053 ммоль) в N,N-диметилформамиде цианид цинка (0,005 г, 0,063 ммоль) и цинк (0,001 г, 0,0053 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,001 г, 0,001 ммоль), трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий (0,002 г, 0,002 ммоль) и дегазацию продолжали в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 10%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Наконец соединение очищали с помощью ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (соед. № 22F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,002 г, 7,3%; MS (ESI) m/z 512,45 [M+1]⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,20 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, J=14,6 Гц, 8,9 Гц, 4H), 7,14 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,08-6,99 (м, 3H), 6,44 (с, 1H), 5,97 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,95 (дд, J=13,8, 4,0 Гц, 1H), 4,65 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,58 (д, J=13,6, Гц, 1H), 2,46 (с, 6-й).

Пример 23. (4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пирозол-6-карбоксамид (соед. № 23F)



Синтез (Е)-1-(2-метилгидразоно)пропан-2-она (2).

К раствору 2-оксопропаналя (1, 56,0 г, 777,3 ммоль, 35%-й водный раствор) в уксусной кислоте (100 мл) при 0°C добавляли метилгидразин (36,0 г, 777,3 ммоль, 80%-й водный раствор). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем нагревали при 100°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 20%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением (E)-1-(2-метилгидразино)пропан-2-она (2) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 13,0 г, 16,8%; MS (ESI) m/z 101,02 $[M+1]^+$.

Синтез 1-(4-гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-она (3).

К глиоксалу (38,0 мл, 260,0 ммоль, 40%-й водный раствор) добавляли (Е)-1-(2-метилгидразоно)пропан-2-он (2, 13,0 г, 130,0 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 30%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением 1-(4-гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-она (3) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 12,0 г, 65,9%; MS (ESI) m/z 141,04 $[M+1]^+$.

Синтез (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-она (4).

К раствору 1-(4-гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-она (3, 12,0 г, 85,7 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли гидроксид натрия (10,28 г, 257,1 ммоль) с последующим добавлением 4-бромбензальдегида (15,77 г, 85,7 ммоль) и реакцию смесь нагревали при 90°C в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и осажненное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-она (4) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 24,5 г, 98%; MS (ESI) m/z 307 $[M+1]^+$.

Синтез 5-(4-бромфенил)-6-гидрокси-2-метилпирано[3,2-с]пиразол-7(2Н)-она (5).

К раствору (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-она (4, 24,0 г, 78,4 ммоль) в этаноле (240 мл) и дихлорметане (100 мл) добавляли 10%-й водный раствор гидроксида натрия (219 мл, 549,0 ммоль) с последующим добавлением пероксида водорода (62,57 мл, 549,0 ммоль, 30%) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию смесь охлаждали и нейтрализовали 6М хлорида водорода до pH ~7. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 5-(4-бромфенил)-6-гидрокси-2-метилпирано[3,2-с]пиразол-7(2Н)-он (5) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 11,1 г, 44,4%; MS (ESI) m/z 319,09 $[M-1]^-$.

Синтез гас-метил-(6S,7S,8R)-5-(4-бромфенил)-8-гидрокси-2-метил-9-оксо-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2Н-5,8-метанооксепино[3,2-с]пиразол-7-карбоксилата (7).

Раствор 5-(4-бромфенил)-6-гидрокси-2-метилпирано[3,2-с]пиразол-7(2Н)-она (5, 11,0 г, 34,3 ммоль) и метилциннамата (6, 55,6 г, 34,3 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 8 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 5%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(6S,7S,8R)-5-(4-бромфенил)-8-гидрокси-2-метил-9-оксо-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2Н-5,8-метанооксепино[3,2-с]пиразол-7-карбоксилата (7). Выход: 18,1 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-бромфенил)-7a-гидрокси-2-метил-7-оксо-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (8).

Сырой гас-метил-(6S,7S,8R)-5-(4-бромфенил)-8-гидрокси-2-метил-9-оксо-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2Н-5,8-метанооксепино[3,2-с]пиразол-7-карбоксилат (7, 18,0 г) суспендировали в метаноле (100 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 90 мл) и нагревали смесь до 90°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли смесь раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4aR,5S, 6R,7aR)-4a-(4-бромфенил)-7a-гидрокси-2-метил-7-оксо-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (8). Выход: 14,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-метил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (9).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (18,4 г, 87,1 ммоль), гас-метил-(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-бромфенил)-7a-гидрокси-2-метил-7-оксо-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (8, 7,0 г) в ацетонитриле (100 мл) добавляли уксусную кислоту (9 мл, 145,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 80%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-метил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (9) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 1,4 г, 20,0%; MS (ESI) m/z 485,06 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-метил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоновой кислоты (10).

К раствору гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-метил-5-фенил-

2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (9, 1,3 г, 2,68 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (3:2:1, 18 мл) добавляли гидроксид лития (1,12 г, 23,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали до 0°C и подкисляли 1М хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4аR,5S,6R,7R,7аS)-4а-(4-бромфенил)-7,7а-дигидрокси-2-метил-5-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоновой кислоты (10) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,21 г, 95,4%; MS (ESI) m/z 471,19 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4аR,5S,6R,7R,7аS)-4а-(4-бромфенил)-7,7а-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (11).

К раствору гас-(4аR,5S, 6R,7R,7аS)-4а-(4-бромфенил)-7,7а-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (10, 1,2 г, 2,55 ммоль) в дихлорметане (30 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (1,18 г, 7,65 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (1,17 г, 7,65 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,45 мл, 15,3 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали смесь в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (1,04 г, 12,7 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч в 40°C. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 3%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4аR,5S,6R,7R,7аS)-4а-(4-бромфенил)-7,7а-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (11) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,0 г, 78,7%; MS (ESI) m/z 498,09 [M+1]⁺.

Синтез (4аR,5S,6R,7R,7аS)-4а-(4-цианфенил)-7,7а-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 23F).

К раствору гас-(4аR,5S,6R,7R,7аS)-4а-(4-бромфенил)-7,7а-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (11, 0,5 г, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) цианид цинка (0,71 г, 6,0 ммоль) и цинк (0,008 г, 0,12 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,011 г, 0,012 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,027 г, 0,03 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4аR,5S,6R,7R,7аS)-4а-(4-цианфенил)-7,7а-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4а,5,6,7,7а-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (гас-соед. № 23F) в форме твердого вещества белого цвета. Энантимеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6±250) мм]. Выход: 0,26 г, (рацемическая смесь).

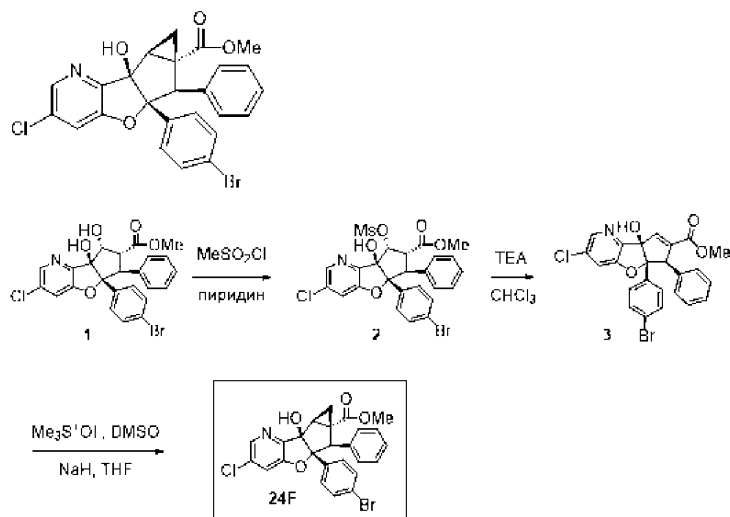
Пик 1 (соед. № 23F, 100 мг), [α]_D-100,5° (с 0,1, CHCl₃), R_f=4,419 мин, э.и. >99%,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,53 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,03-6,94 (м, 3H), 6,80 (д, J=6, 8 Гц, 2H), 5,64 (с, 1H), 5,21 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,81 (т, J=6, 8 Гц, 1H), 4,42 (д, J=13,4 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=13,4, 7,6 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,73 (с, 3H); MS (ESI) m/z 445,5 [M+1]⁺.

Пик 2 (95 мг), [α]_D+95,5° (с 0,1, CHCl₃), R_f=7,878 мин, э.и. >99%,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,53 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,99 (м, 3H), 6,80 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,64 (с, 1H), 5,21 (д, J=6,28 Гц, 1H), 4,81 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,42 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=13,3, 7,6 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,73 (с, 3H); MS (ESI) m/z 445,5 [M+1]⁺.

Пример 24. гас-Метил-(5аR,6R,6аS,7аS,7bR)-3-хлор-5а-(4-цианфенил)-7b-гидрокси-6-фенил-5а,7,7а,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-6а(6H)-карбоксилат (соед. № 24F)



Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (1, 1,3 г, 2,5 ммоль) в пиридине (5 мл) в атмосфере азота метансульфонил хлорид (0,3 мл, 3,7 ммоль) добавляли при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакции смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт растирали с н-пентаном и диэтиловым эфиром. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,4 г, 93,5%; MS (ESI) m/z 594,18 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,8a-дигидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (3).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2, 1,3 г, 2,18 ммоль) в хлороформе (10 мл) триэтиламин (5 мл) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (60 мл). Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 30%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,8a-дигидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,65 г, 60%; MS (ESI) m/z 498,18 $[M+1]^+$.

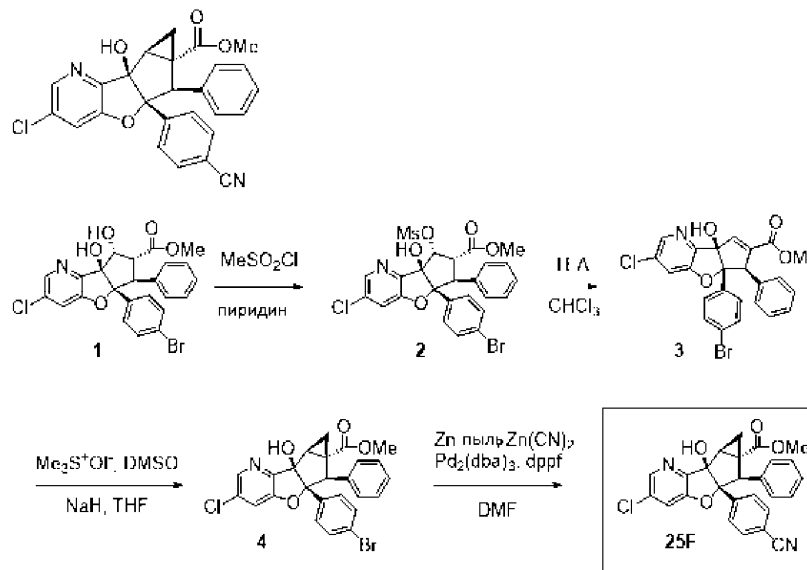
Синтез гас-метил-(5aR,6R,6aS,7a,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксилата (соед. № 24F).

К раствору гидроксида натрия (72 мг, 1,8 ммоль) в диметил сульфоксиде (15 мл) в атмосфере азота триметилсульфоксоний йодид (0,42 г, 1,92 ммоль) добавляли при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем гас-метил-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,8a-дигидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (600 мг, 1,2 ммоль) в смеси диметилсульфоксид:тетрагидрофуран (1:1) добавляли к вышеупомянутой суспензии при 0°C и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения добавляли воду (30 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт, содержащий исходный материал, и желаемый продукт при том же факторе задержания (R_f) на TLC и LCMS очищали ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6R,6aS,7a,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксилата (соед. № 24F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 58 мг, 10%; MS (ESI) m/z 512,34 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,32 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,18-7,11 (м, 5H), 7,02 (д, $J=8,24$ Гц, 2H), 6,18 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,58 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 1,94 (т, $J=8$ Гц, 1H),

1,87 (т, J=3,76 Гц, 1H).

Пример 25. гас-Метил-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-хлор-5a-(4-цианопенил)-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксилат (соед. № 25F)



Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (2).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (1, 1,3 г, 2,5 ммоль) в пиридине (5 мл) в атмосфере азота добавляли при комнатной температуре метансульфонил хлорид (0,3 мл, 3,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт растирали с н-пентаном и диэтиловым эфиром. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,4 г, 93,5%; MS (ESI) m/z 594,18 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-метил-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,8a-дигидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (3).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2, 1,3 г, 2,18 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавляли при комнатной температуре триэтиламин (5 мл).

Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 16 ч. После завершения реакции добавляли воду (50 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (60 мл). Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 30%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,8a-дигидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,65 г, 60%; MS (ESI) m/z 498,18 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-метил-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксилата (4).

К раствору гидрида натрия (72 мг, 1,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (15 мл) в атмосфере азота добавляли при комнатной температуре триметилсульфоксоний йодид (0,42 г, 1,92 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем гас-мети-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,8a-дигидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (600 мг, 1,2 ммоль) в смеси диметил сульфоксид:тетрагидрофуран (1:1) добавляли к вышеупомянутой суспензии при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения добавляли воду (30 мл) и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали соевым раствором и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт, содержащий исходный материал, и желаемый продукт при том же факторе задержания (R_f) на TLC и LCMS очищали ВЭЖХ с об-

ратной фазой. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксилата (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 58 мг, 10%; MS (ESI) m/z 512,34 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 99,85%;

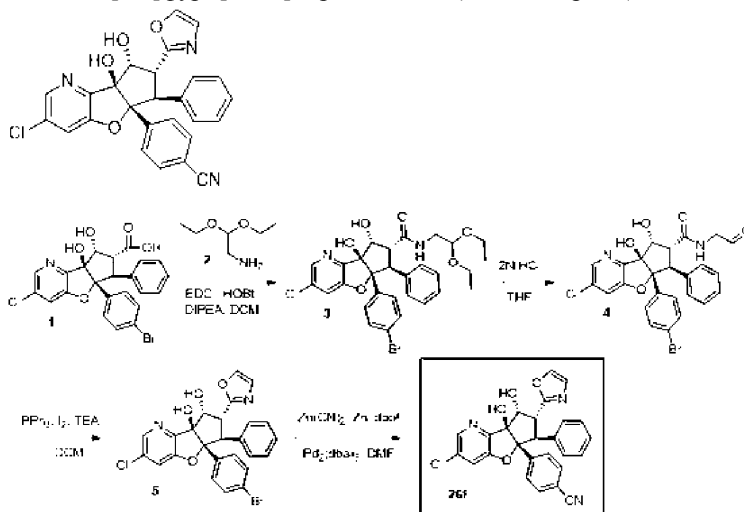
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,32 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,18-7,11 (м, 5H), 7,02 (д, $J=8,24$ Гц, 2H), 6,18 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,58 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 1,94 (т, $J=8$ Гц, 1H), 1,87 (т, $J=3,76$ Гц, 1H).

Синтез гас-метил-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-хлор-5a-(4-цианфенил)-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксилата (соед. № 25F).

К раствору гас-метил-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксилата (4, 20 мг, 0,039 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) цианид цинка (10 мг, 0,156 ммоль) и цинк (9 мг, 0,078 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (1,0 мг, 0,018 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (1,0 мг, 0,00078 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, содержащего желаемый продукт и дициано (побочный продукт). Сырой продукт очищали ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-хлор-5a-(4-цианфенил)-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксилата (соед. № 25F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 3 мг, 15,7%; MS (ESI) m/z 459,40 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 97,51%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,34 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,19-7,09 (м, 5H), 6,28 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,17 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 1,98 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 1,90 (т, $J=8,7$ Гц, 1H).

Пример 26. гас-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-7-(оксазол-2-ил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 26F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N-(2,2-диэтоксиэтил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (3).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 1,4 г, 2,7 ммоль) в дихлорметане (20 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (1,6 г, 8,3 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (1,13 г, 8,3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,88 мл, 16,0 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли при той же температуре 2,2-диэтоксиэтан-1-амин (2,235 г, 13,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 2%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N-(2,2-диэтоксиэтил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (3) в форме светло-коричневого масла. Выход: 1,1 г, 64%; MS (ESI) m/z 617,12 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N-(2-оксоэтил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (4).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N-(2,2-диэтоксипропан-1-ил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (3, 1,0 г, 1,6 ммоль) в тетрагидрофуране (5,0 мл) добавляли 2н. соляную кислоту (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N-(2-оксоэтил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,91 г, сырой продукт, MS (ESI) m/z 543,23 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(оксазол-2-ил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (5).

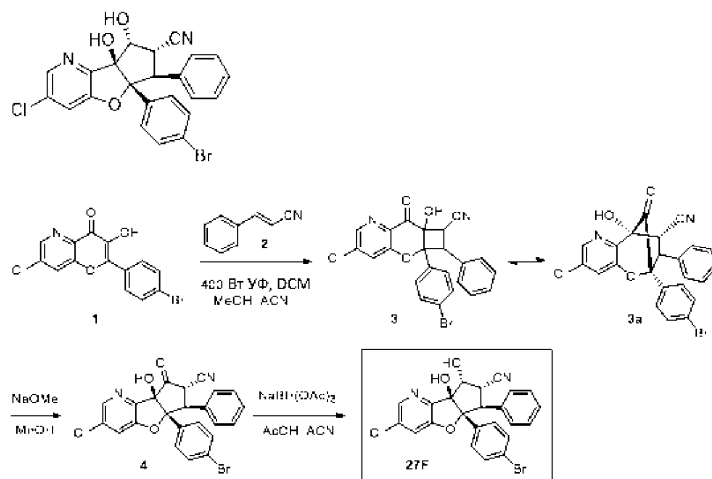
К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N-(2-оксоэтил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (4, 0,9 г, 1,6 ммоль) в дихлорметане (20,0 мл) добавляли трифенил фосфин (0,87 г, 3,0 ммоль), йод (0,83 г, 3,3 ммоль) и триэтиламин (0,86 мл, 6,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и органический слой промывали водой (2±20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего концентрировали досуха. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 2%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(оксазол-2-ил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (5) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,18 г, 20%, MS (ESI) m/z 525,15 [M+1]⁺.

Синтез гас-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-7-(оксазол-2-ил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 26F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(оксазол-2-ил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (5, 0,06 г, 0,095 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) цианид цинка (0,012 г, 0,1 ммоль) и цинк (0,014 г, 0,19 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,0013 г, 0,0019 ммоль), трис(дифенилфосфино)дипалладий (0,0026 г, 0,0028 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 2%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученное соединение затем подвергали ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции собирали и лиофилизировали с получением гас-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-7-(оксазол-2-ил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 26F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,012 г, 27%; MS (ESI) m/z 472,40 [M+1]⁺. СВЭЖХ: 99,63%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,04-6,94 (м, 6H), 6,36 (ушир., 1H), 5,60 (ушир., J=5,0 Гц, 1H), 4,85 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,68 (дд, J=14,0, 4,2 Гц, 1H), 4,60 (д, J=4,1 Гц, 1H).

Пример 27. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карботиоамид (соед. № 27F)



Синтез гас-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрила (3/3а).

Раствор 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-*b*]пиридин-4-она (1, 5,0 г, 14,25 ммоль) и нитрила коричной кислоты (2, 18,3 г, 142,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 16 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали Combi-flash (24 г колонка RediSep), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении, получая гас-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрил (3/3а) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 6,0 г; сырой продукт.

Синтез гас-(5аR,6S,7S,8аR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрила (4).

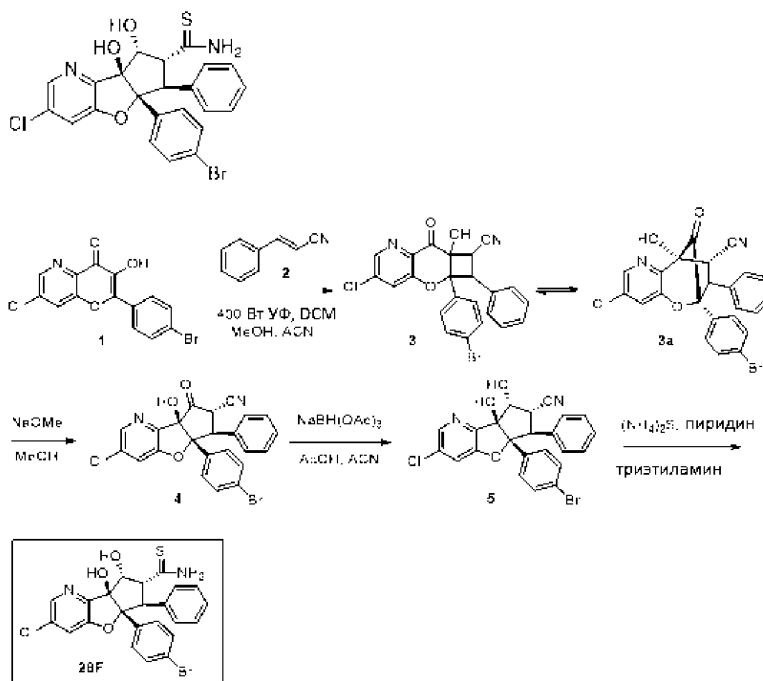
Сырой продукт гас-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрил (3, 6,0 г) суспендировали в метаноле (60 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 60 мл) и нагревали смесь до 70°C в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5аR,6S,1S,8аR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрила (4) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 6,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрила (соед. № 27F).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (7,95 г, 37,5 ммоль) и гас-(5аR,6S,7S,8аR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрил карбоксилата (4, 6,0 г) в ацетонитриле (70 мл) добавляли уксусную кислоту (7,5 мл, 125 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрила (соед. No. 27F) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 4,6 г, 76,0%; MS (ESI) *m/z* 483,35 [*M*+1]⁺. СВЭЖХ 97,0%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,18-7,14 (м, 4H), 7,12-7,06 (м, 3H), 6,43 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,58 (т, J=3,5 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=14,0, 4,0 Гц, 1H), 4,39 (д, J=14,0 Гц, 1H).

Пример 28. гас-(5аR,6S,7R,8R,8аS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карботиоамид (соед. № 28F)



Синтез гас-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбонитрила (3/3а).

Раствор 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (1, 5,0 г, 14,25 ммоль) и нитрила коричной кислоты (2, 18,3 г, 142,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 16 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали Combi-flash (24 г колонка RediSep), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении, получая гас-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбонитрил (3/3а) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 6,0 г; сырой продукт.

Синтез гас-(5аR,6S,7S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбонитрила (4).

Сырой продукт гас-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,6,7а,8-тетрагидро-7Н-циклобута[5,6]пирано[3,2-б]пиридин-7-карбонитрил (3, 6,0 г) суспендировали в метаноле (60 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 60 мл), нагревали смесь до 70°C в течение 1 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и реакционную смесь гасили раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5аR,6S,7S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбонитрил (4) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 6,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-(5аR,6S,7S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбонитрила (5).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (7,95 г, 37,5 ммоль) и гас-(5аR,6S,7S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбонитрила (4, 6,0 г) в ацетонитриле (70 мл) добавляли уксусную кислоту (7,5 мл, 125 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5аR,6S,7S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбонитрила (5) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 4,6 г, 76,0%; MS (ESI) m/z 483,35 $[M+1]^+$. СВЭЖХ 97,0%;

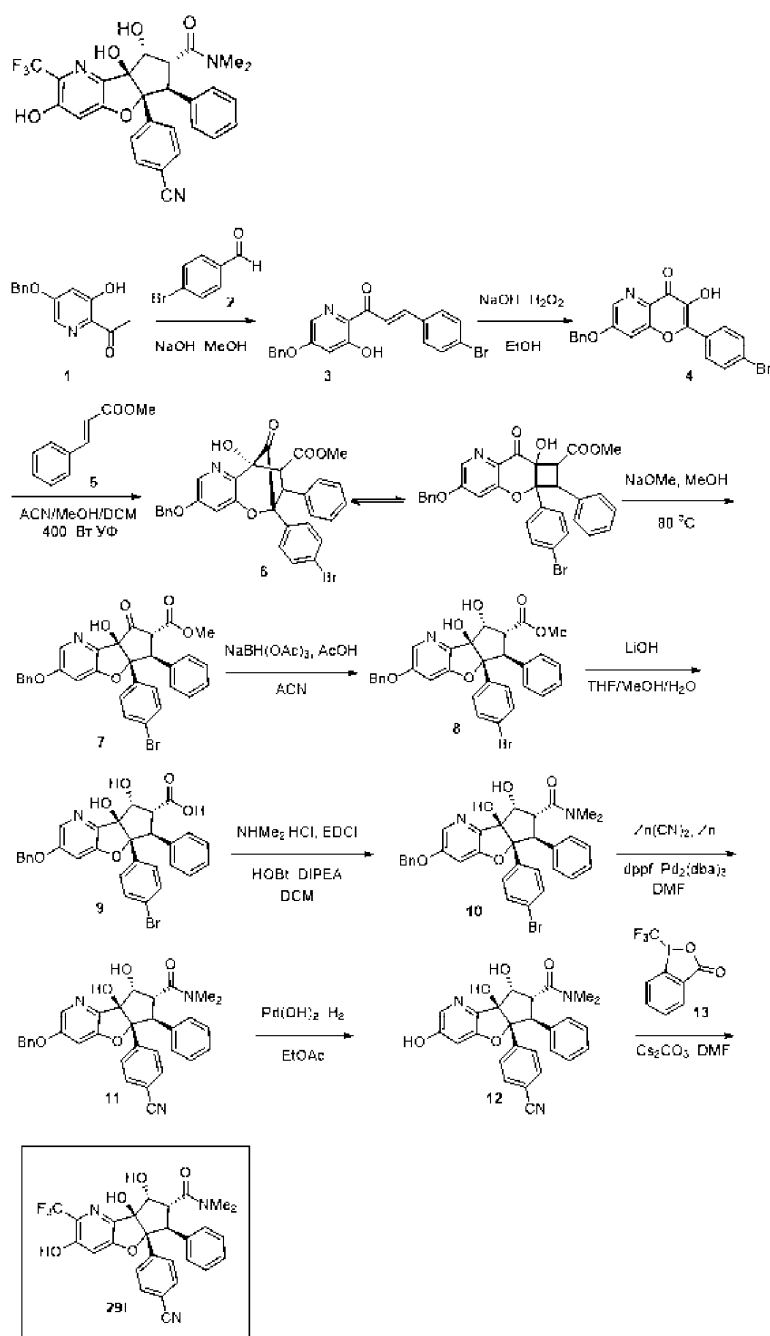
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,23 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,18-7,14 (м, 4H), 7,12-7,06 (м, 3H), 6,43 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,58 (т, J=3,5 Гц, 1H), 4,49 (дд, J=14,0, 4,0 Гц, 1H), 4,39 (д, J=14,0 Гц, 1H).

Синтез гас-(5аR,6S,7R,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карботиоамида (соед. № 28F).

В колбу, содержащую пиридин (3 мл), загружали гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбонитрил (5, 0,5 г, 1,03 ммоль) и триэтиламин (0,15 мл, 1,14 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0°C и добавляли сульфид аммония (40-48 вес.% раствор в воде) (0,2 мл, 1,14 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 7 ч. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали 1М хлорида водорода. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 70-90% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемую фракцию концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карботиоамида (соед. № 28F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 76 мг, 14,2%; MS (ESI) m/z 517,31 $[M+1]^+$; СВЭЖХ 97,3%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,67 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,19 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,09-6,99 (м, 7H), 6,20 (ушир., 1H), 5,56 (ушир., 1H), 4,79 (д, $J=14,3$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 4,37 (дд, $J=14,2, 3,9$ Гц, 1H).

Пример 29. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-3,8,8a-тригидрокси-N,N-диметил-6-фенил-2-(трифтометил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 29F)



Синтез (Е)-1-(5-(бензилокси)-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(5-(бензилокси)-3-гидроксипиридин-2-ил)этан-1-она (1, 7,80 г, 32,06 ммоль) и 4-бромбензальдегида (2, 5,83 г, 32,06 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли гидроксид натрия (3,84 г, 96,18 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакцию массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, н-пентаном и высушивали под вакуумом с получением (Е)-1-(5-(бензилокси)-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 12,0 г, 89,21%; MS (ESI) m/z 408,30 $[M-1]^-$.

Синтез 7-(бензилокси)-2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (4).

К раствору (Е)-1-(5-(бензилокси)-3-гидроксипиридин-2-ил)-3-(4-бромфенил)проп-2-ен-1-она (3, 12,0 г, 29,33 ммоль) в этаноле (100 мл) при 0°C добавляли 10%-й водный раствор гидроксида натрия (8,21 г, 205,3 ммоль) с последующим добавлением 30%-го водного раствора пероксида водорода (23,26 мл, 205,3 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали этанолом, пентаном и высушивали под вакуумом с получением 7-(бензилокси)-2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 5,0 г, 40%; MS (ESI) m/z 424,14 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(7S,8S,9R)-3-(бензилокси)-6-(4-бромфенил)-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилата (6).

Раствор 7-(бензилокси)-2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (4, 5,0 г, 11,78 ммоль) и метилциннамата (5, 19,11 г, 117,8 ммоль) в дихлорметане (250 мл), ацетонитриле (125 мл) и метаноле (125 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 24 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 5%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(7S,8S,9R)-3-(бензилокси)-6-(4-бромфенил)-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилата (6) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 6,4 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7).

Сырой гас-метил-(7S,8S,9R)-3-(бензилокси)-6-(4-бромфенил)-9-гидрокси-10-оксо-7-фенил-6,7,8,9-тетрагидро-6,9-метанооксепино[3,2-б]пиридин-8-карбоксилат (6, 6,4 г, 10,91 ммоль) суспендировали в метаноле (120 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (23,57 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 5,3 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8).

Раствор гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (7, 5,3 г, 9,03 ммоль) в ацетонитриле (110 мл) охлаждали при 0°C, добавляли уксусную кислоту (5,42 г, 90,37 ммоль) и триацетоксисборгидрид натрия (11,49 г, 54,22 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,5 г, 47,0%; MS (ESI) m/z 588,2 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (9).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксилата (8, 0,5 г, 0,849 ммоль) в метаноле, тетрагидрофуране и воде (2:1:1, 10 мл) добавляли гидроксид лития (0,20 г, 8,49 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения растворитель выпаривали и сырой продукт охлаждали до 0°C с последующим подкислением 1М соляной кислотой до pH 2-3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-

6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,42 г, 86%; MS (ESI) m/z 572,14 [M-1]⁻.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (10).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (9, 0,42 г, 0,73 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,34 г, 2,19 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,33 г, 2,19 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,78 мл, 4,38 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,298 г, 3,65 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (10) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,35 г, 79,7%; MS (ESI) m/z 601,3 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (11).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (10, 0,35 г, 0,582 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7,0 мл) цианид цинка (0,409 г, 3,49 ммоль) и цинк (0,0045 г, 0,06 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,008 г, 0,0116 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,015 г, 0,0174 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 4 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (11) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,26 г, 81,76%; MS (ESI) m/z 548,29 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-3,8,8a-тригидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (12).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-(бензилокси)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (11, 0,26 г, 0,474 ммоль) в этилацетате (6,0 мл) добавляли гидроксид палладия (0,13 г, 0,949 ммоль, влажность 50%). Реакционную смесь промывали газообразным водородом дважды и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч под давлением водорода. После завершения реакционную массу пропускали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-3,8,8a-тригидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (12) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,17 г, 78,34%; MS (ESI) m/z 456,32 [M-1]⁻.

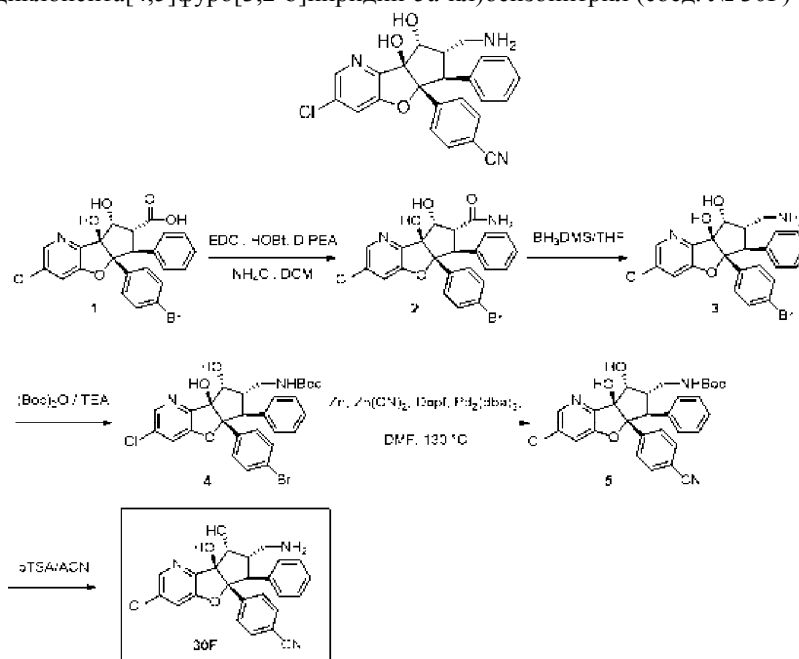
Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-3,8,8a-тригидрокси-N,N-диметил-6-фенил-2-(трифторметил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 29F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-3,8,8a-тригидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (12, 0,15 г, 0,327 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) карбонат цезия (0,27 г, 0,819 ммоль) и 1-(трифторметил)-1-бензо[d][1,2]йодаоксол-3(1H)-он (13, 0,31 г, 0,393 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-3,8,8a-тригидрокси-N,N-диметил-6-фенил-2-(трифторметил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 29F) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,18 г, 10%; MS (ESI) m/z 526,4 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,16 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,31 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,03-7,06 (м, 3H), 6,90-6,98 (м, 3H), 6,03 (с, 1H), 5,32 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,64-4,71 (м, 2H), 4,34 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,27

(с, 3H), 2,78 (с, 3H).

Пример 30. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 30F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-1-карбоксамида (2).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 1,80 г, 3,50 ммоль) в дихлорметане (30 мл), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (1,33 г, 7,00 ммоль), гидроксibenзотриазол (1,06 г, 7,00 ммоль) и диизопропилэтиламин (1,80 мл, 10,00 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли хлорид аммония (1,90 г, 3,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали путем растирания твердого вещества с этанолом и н-пентаном, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,10 г, 64%; MS (ESI) m/z 501,26 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-8,8а-диола (3).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-карбоксамида (2, 0,60 г, 1,20 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (0,91 мл, 12,00 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 60-70°C в течение 5 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0°C. Растворители удаляли при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-8,8а-диола (3) в форме коричневой жидкости. Выход: 0,50 г, (сырой продукт); MS (ESI) m/z 487,11 $[M+1]^+$.

Синтез гас-трет-бутил-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-ил)метил)карбамата (4).

К раствору гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-8,8а-диола (3, 0,306 г, 0,64 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли при комнатной температуре триэтиламин (0,178 мл, 1,28 ммоль) и ди-трет-бутил бикарбонат (0,167 г, 0,768 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 30%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-трет-бутил-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-7-ил)метил)карбамата (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,125 г, 33,46%; MS (ESI)

m/z 587,11 $[M+1]^+$.

Синтез гас-трет-бутил-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-ил)метил)карбамата (5).

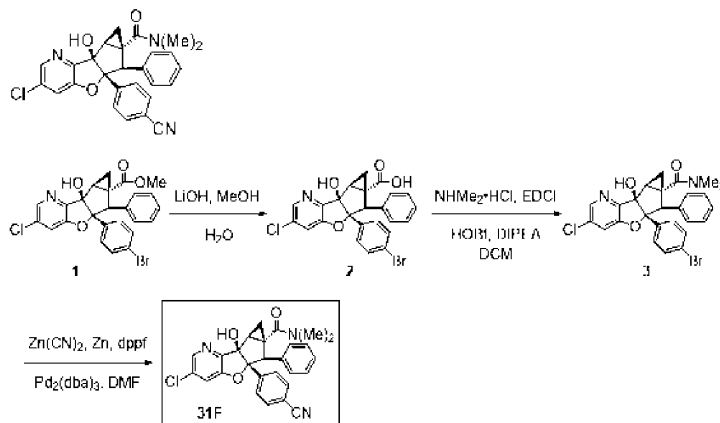
К смеси гас-трет-бутил-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-ил)метил)карбамата (4, 0,12 г, 0,20 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) при комнатной температуре добавляли цианид цинка (24 мг, 0,20 ммоль) и цинковую пыль (26 мг, 0,40 ммоль) и смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (2,90 мг, 0,004 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (5,70 мг, 0,006 ммоль) к реакционной смеси добавляли, смесь дегазировали аргоном в течение дополнительных 5 мин с последующим нагреванием при 130°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой, осажденное твердое вещество фильтровали и сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 30%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением гас-трет-бутил-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-ил)метил)карбамата (5) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,11 г, 90%; MS (ESI) m/z 534,31 $[M+1]^+$.

Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 30F).

К раствору гас-трет-бутил-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-ил)метил)карбамата (5, 0,11 г, 0,20 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли п-толуолсульфоновую кислоту (0,039 г, 0,20 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали и сырой продукт очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 30F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 55 мг, 60%; MS (ESI) m/z 434,40 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,10-6,99 (м, 5H), 6,04 (с, 1H), 4,54 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,95 (д, $J=14$ Гц, 1H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,66 (м, 2H).

Пример 31. гас-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-7b-гидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксамид (соед. № 31F)



Синтез гас-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоновой кислоты (2).

К раствору гас-метил-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксилата (1, 38,0 мг, 0,074 ммоль) в метаноле и воде (3:1, 7 мл) добавляли гидроксид лития (18,0 мг, 0,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения метанол удаляли при пониженном давлении и сырой продукт разбавляли водой и подкисляли 1M хлорида водорода до pH ~3 с последующей экстракцией этилацетатом (20 мл). Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоновой кислоты (2) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 23,0 мг, 62%; MS (ESI) m/z 496,15 $[M-1]^-$.

Синтез гас-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксамид (3).

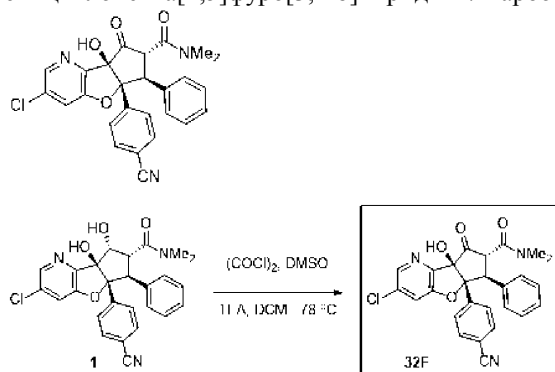
К раствору гас-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоновой кислоты (2, 20,0 мг, 0,04 ммоль) в дихлорметане (2 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (23,0 мг, 0,12 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (16,0 мг, 0,12 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,042 мл, 0,24 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (16,0 мг, 0,20 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 30%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксамид (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 30 мг, сырой продукт; MS (ESI) m/z 525,20 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-хлор-5a-(4-цианфенил)-7b-гидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксамид (соед. № 31F).

К раствору гас-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7b-гидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксамид (3, 30,0 мг, 0,05 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) цианид цинка (17,0 мг, 0,14 ммоль) и цинк (7,0 мг, 0,11 ммоль) добавляли при комнатной температуре, дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (1,0 мг, 0,001 ммоль), трис(дибензилденацетон)дипалладий (1,0 мг, 0,001 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Желаемое соединение и дициано (побочный продукт) очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6R,6aS,7aS,7bR)-3-хлор-5a-(4-цианфенил)-7b-гидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,7a,7b-тетрагидроциклопропа[4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-6a(6H)-карбоксамид (соед. № 31F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,5 мг, 1,9%; MS (ESI) m/z 472,48 [M+1]⁺. СВЭЖХ: 97,91%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,36 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,31 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,23-7,19 (м, 2H), 7,15-7,07 (м, 3H), 6,18 (ушир., 1H), 4,44 (с, 1H), 2,57 (с, 6H), 2,38 (с, 1H), 1,74 (т, J=6,2 Гц, 1H), 1,51 (т, J=7,6 Гц, 1H).

Пример 32. гас-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5a-(4-цианфенил)-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 32F)



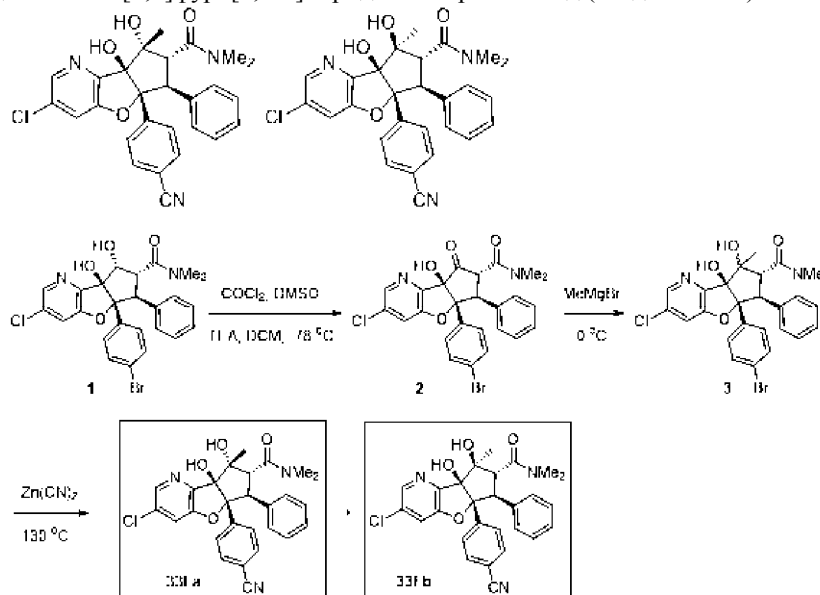
Синтез гас-(5aR,6S, 7R,8aR)-3-хлор-5a-(4-цианфенил)-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 26).

К раствору оксалил хлорида (0,044 мл, 0,525 ммоль) в сухом дихлорметане (1,0 мл) в атмосфере азота диметилсульфоксид (0,052 мл, 0,735 ммоль) добавляли по каплям при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и добавляли раствор гас-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5a-(4-цианфенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (1, 0,1 г, 0,210 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл), перемешивание продолжали в течение еще 2 ч при той же температуре, затем смесь обрабатывали триэтиламино (0,58 мл, 4,20 ммоль). Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Смесь разбавляли водой (10 мл) и дихлорметаном (20 мл). Органический слой промывали водой и солевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 50%-го этилацетата в гексанах в

качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 32F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,01 г, 38% (рацемическая смесь); MS (ESI) m/z 474,46 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,33 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,03 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,11-7,06 (м, 3H), 7,02-6,88 (м, 3H), 4,92 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,29 (с, 3H), 2,76 (с, 3H).

Пример 33. гас-(5aR,6S, 7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N,8-триметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 33 Fa) и гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N,8-триметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 33Fb)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (2).

К раствору оксалилхлорида (0,607 мл, 7,08 ммоль) в сухом дихлорметане (7,5 мл) в атмосфере азота при -78°C добавляли по каплям диметилсульфоксид (0,704 мл, 9,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и раствор (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (1, 1,50 г, 2,83 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при той же температуре и затем добавляли триэтиламин (3,95 мл, 28,31 ммоль). Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Смесь разбавляли водой (20 мл) и дихлорметаном (40 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 50%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (2) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,5 г, 33%; MS (ESI) m/z 525,19 $[M-1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N,8-триметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (3).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (2, 0,3 г, 0,568 ммоль) в сухом диэтиловом эфире (5,0 мл) метилмагнийбромид (3,8 мл, 11,37 ммоль) добавляли по каплям при 0°C в течение 5 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N,8-триметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (3) в форме полутвердого вещества желтого цвета (смесь диастереомеров). Выход: 0,3 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 543,34 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N,8-триметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 33Fa) и гас-

(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-N,N,8-триметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 33Fb).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-N,N,8-триметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамида (3, 0,3 г, 0,55 ммоль) в диметилформамиде (25 мл) добавляли цианид цинка (0,37 г, 3,3 ммоль) и цинк (0,004 г, 0,066 ммоль) и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,041 г, 0,011 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,078 г, 0,016 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин с последующим нагреванием реакционной смеси при 130°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой, осажденное твердое вещество фильтровали и сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой и лиофилизировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-N,N,8-триметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 33Fa) и гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-N,N,8-триметил-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 33Fb).

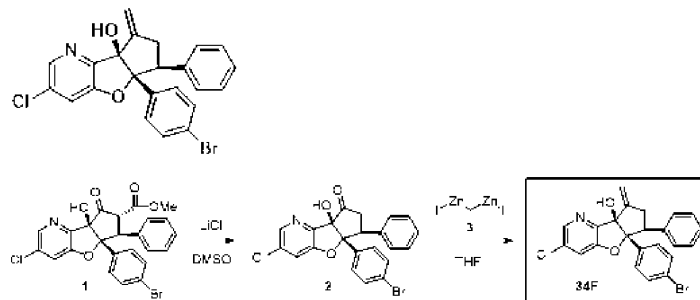
Соед. № 33Fa: выход: 0,005 г (твердое вещество грязно-белого цвета), 1,5%; MS (ESI) m/z 490,52 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,12 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,06 (м, 2H), 6,96 (м, 3H), 6,06 (с, 1H), 4,82 (м, 2H), 4,32 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,88 (с, 3H), 1,46 (с, 3H).

Соед. № 33Fb: выход: 0,005 г (твердое вещество грязно-белого цвета), 1,5%; MS (ESI) m/z 490,52 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,28 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,49 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,05 (м, 3H), 6,80 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 5,92 (ушир., 2H), 4,07 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,45 (с, 3H), 2,78 (с, 3H), 1,24 (с, 3H).

Пример 34. гас-(5aR,6S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8-метил-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8а-ол (соед. № 34F)



Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-6-фенил-5а,6,7,8а-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-она (2).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R, 8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента [4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (1, 3,0 г, 5,8 ммоль) в диметилсульфоксиде (60 мл) добавляли хлорид лития (27,2 г, 1,13 моль) и перемешивали смесь при 150°C в течение 24 ч. После завершения добавляли ледяную воду и осажденное твердое вещество фильтровали. Твердое вещество растворяли в дихлорметане (100 мл), промывали водой (2±30 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, после чего концентрировали досуха. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 20%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-6-фенил-5а,6,7,8а-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-она (2) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,85 г, 32,6%; MS (ESI) m/z 455,92 $[M+1]^+$.

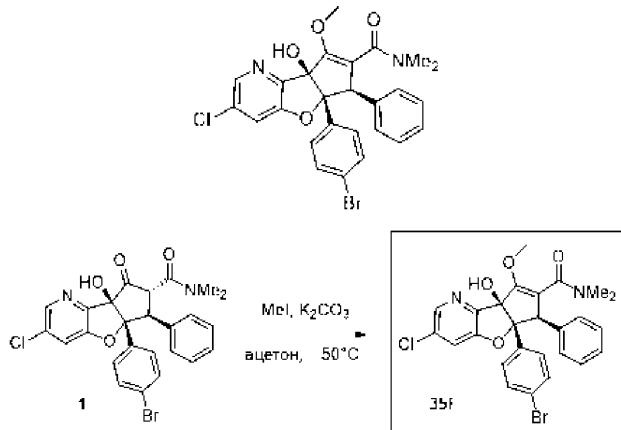
Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8-метил-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8а-ола (соед. № 34F).

К раствору гас-(5aR,6S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-6-фенил-5а,6,7,8а-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-она (2, 0,1 г, 0,021 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (2,0 мл) свежеполученный бис(йодцинка)метан (3, 0,17 г, 0,43 ммоль) добавляли по каплям при 0°C. Реакционную массу перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 10%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента с получением гас-(5aR,6S,8aR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8-метил-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8а-ола (соед. №

34F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,03 г, 30,0%; MS (ESI) m/z 453,93 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,27 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,14-7,06 (м, 5H), 6,95-6,93 (м, 2H), 5,98 (с, 1H), 5,79 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,47 (дд, $J=13,4, 8,2$ Гц, 1H), 3,15 (дд, $J=17,0, 13,2$ Гц, 1H), 2,80 (дд, $J=17,4, 8,2$ Гц, 1H).

Пример 35. гас-(5aR,6R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,8a-дигидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 35F)

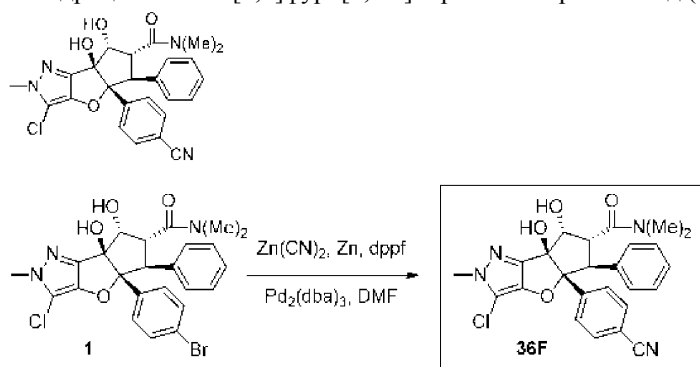


Синтез гас-(5aR,6R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,8a-дигидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 35F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (1, 0,200 г, 0,37 ммоль) в ацетоне (5 мл) добавляли карбонат калия (0,102 г, 0,74 ммоль) и метилиодид (0,035 мл, 0,55 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали и добавляли воду (25 мл) с последующей экстракцией этилацетатом (100 мл). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 1%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,8a-дигидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 35F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,11 г, 54%; MS (ESI) m/z 541,44 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,10-6,88 (м, 3H), 6,90 (д, $J=6, 0$ Гц, 2H), 6,64 (с, 1H), 4,35 (с, 1H), 4,08 (с, 3H), 3,12 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Пример 36. гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-хлор-4a-(4-цианфенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 36F)



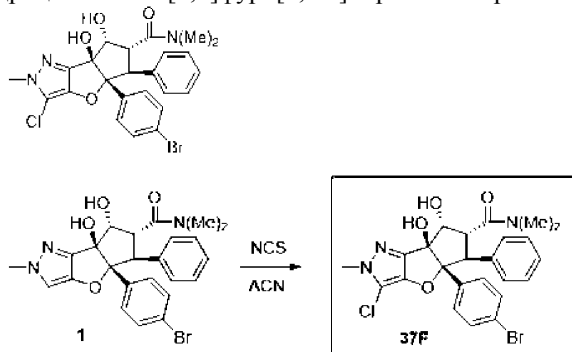
Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-хлор-4a-(4-цианфенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 36F).

К раствору гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-3-хлор-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиразол-6-карбоксамида (1, 0,04 г, 0,07 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) цианид цинка (0,052 г, 0,45 ммоль) и цинк (0,001 г, 0,008 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,001 г, 0,001 ммоль), трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий (0,002 г, 0,002 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 2 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматогра-

фией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-хлор-4a-(4-цианопенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 36F) в форме твердого вещества белого цвета. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Выход: 0,013 г, 36% (рацемическая смесь); MS (ESI) m/z 479,5 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,54 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,01 (м, 3H), 6,81 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 5,85 (с, 1H), 5,48 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,78 (т, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 4,11 (дд, $J=13,4, 7,36$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,20 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

Пример 37. гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-3-хлор-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 37F)

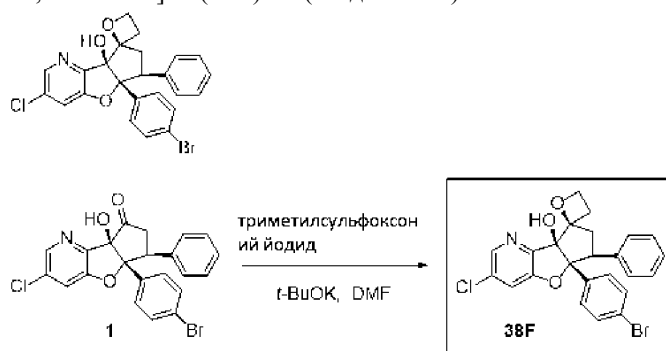


Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-3-хлор-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 37F).

К раствору гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (1, 0,1 г, 0,2 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли N-хлорсукцинимид (0,04 г, 0,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 4 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-3-хлор-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 37F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,055 г, 51,8%; (рацемическая смесь); MS (ESI) m/z 532,5 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,27 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,04 (м, 5H), 6,81 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 5,74 (с, 1H), 5,41 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,77 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,03 (дд, $J=13,2, 7,6$ Гц, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,19 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Пример 38. гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-6,7-дигидроспиро[циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-8,2'-оксетан]-8a(5aH)-ол (соед. № 38F)



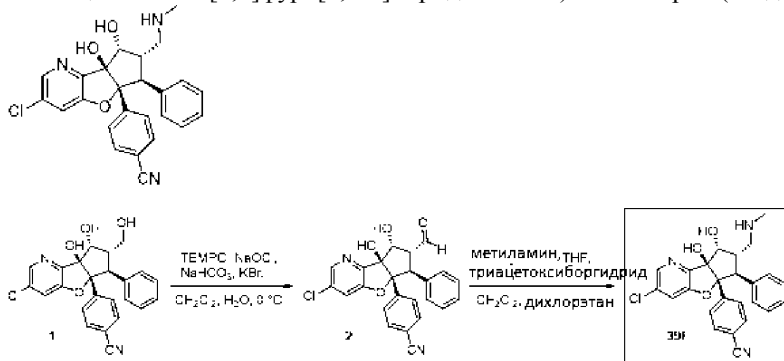
Синтез гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-6,7-дигидроспиро[циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-8,2'-оксетан]-8a(5aH)-ола (соед. № 38F).

К раствору триметилсульфоксоний йодида (2, 0,96 г, 4,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли трет-бутоксид калия (0,49 г, 4,3 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при 50°C. Раствор гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-б]пиридин-8-она (1, 0,35 г, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде добавляли к вышеупомянутой смеси при 50°C и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 50°C. После завершения реакционную смесь охлаждали и разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием

10%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-((5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-6,7-дигидроспиро[циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,2'-оксетан]-8a(5aH)-ола (соед. № 38F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,032 г, 8,6%; MS (ESI) m/z 483,92 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,14 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,10-6,99 (м, 5H), 5,78 (с, 1H), 4,62-4,57 (м, 2H), 3,62-3,51 (м, 2H), 2,78-2,72 (м, 1H), 2,66-2,53 (м, 1H).

Пример 39. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-7-(метиламино)метил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 39F)



Синтез гас-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-7-формил-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (2).

К энергично перемешиваемому раствору гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-7-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (1, 272 мг, 0,630 ммоль) в дихлорметане (100 мл) при 0°C добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл), 0,5М бромида калия в воде (1,25 мл, 0,63 ммоль) и затем TEMPO (4,9 мг, 0,030 ммоль). Полученную бифазную смесь оранжеватого цвета энергично перемешивали при 0°C в течение 10 мин и добавляли по каплям затем водный раствор гипохлорита натрия в воде (0,34 мл 10-15% активированного хлора). Полученную бифазную смесь оранжевого цвета энергично перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли дополнительное количество гипохлорита натрия (0,34 мл 10-15% активированного хлора) и перемешивание при 0°C продолжали в течение еще 20 мин. Слои разделяли в делительной воронке. Водный слой экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали на ротационном испарителе до ~5 мл. Этот раствор гас-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-7-формил-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (2) использовали в следующей реакции без дополнительной манипуляции или очистки. MS (ESI) m/z 433,1 $[M+1]^+$.

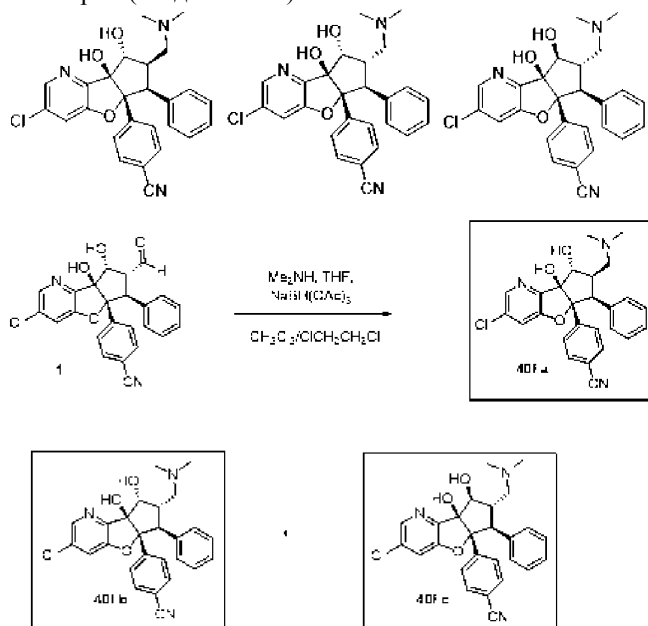
Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-7-(метиламино)метил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 39F).

К перемешиваемому раствору гас-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-7-формил-8,8a-дигидрокси-6-фенил-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[1,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (2, 135 мг, 0,310 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) добавляли последовательно 1,2-дихлорэтан (5 мл), метиламин (2М в тетрагидрофуране) (0,31 мл, 0,62 ммоль) и затем триацетоксиборгидрид натрия (132 мг, 0,62 ммоль). Полученную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл) добавляли при энергичном перемешивании. Слои разделяли в делительной воронке и водный слой экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические фракции упаривали досуха, растворяли в DMSO и метаноле, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-35% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку элюировали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-7-(метиламино)метил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 39F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 34 мг, 24%; MS (ESI) m/z 448,1 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,13-6,96 (м, 5H), 6,07 (с, 1H), 4,50 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 4,00 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,21 (ддт, $J=13,0$, 8,1, 3,6 Гц, 1H), 2,69 (дд, $J=12,0$, 8,5 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H).

Пример 40. гас-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино) метил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 40Fa), гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-

циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 40Fb) и рас-4-((5аR,6S,7S,8S,8аS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 40Fc)



Синтез рас-4-((5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 40Fa), рас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 40Fb) и рас-4-((5аR,6S,7S,8S,8аS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 40Fc).

К перемешиваемому раствору рас-4-((5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-7-формил-8,8а-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрила (1, 135 мг, 0,31 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) добавляли последовательно: 1,2-дихлорэтан (5 мл), диметиламин (2М в тетрагидрофуране) (0,31 мл, 0,62 ммоль) и затем триацетоксиборгидрид натрия (132 мг, 0,62 ммоль). Полученную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Насыщенный водный бикарбонат натрия (2 мл) добавляли при энергичном перемешивании. Слои разделяли в делительной воронке и водный слой экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические фракции упаривали досуха, растворяли в диметил сульфоксиде и метаноле, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-37% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты). Фракции, содержащие желаемые продукты, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку элюировали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом с получением рас-4-((5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 40Fa) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 4 мг, 3%; MS (ESI) *m/z* 462,1 [*M*+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,24 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,57-7,46 (м, 5H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,24-7,12 (м, 3H), 6,80 (с, 1H), 4,40 (д, *J*=11,7 Гц, 1H), 4,08 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 2,43 (тдд, *J*=11,0, 6,9, 4,0 Гц, 1H), 1,99 (с, 7H), 1,90 (т, *J*=11,3 Гц, 1H). И рас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 40Fb) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 30 мг, 21%; MS (ESI) *m/z* 462,1 [*M*+1]⁺;

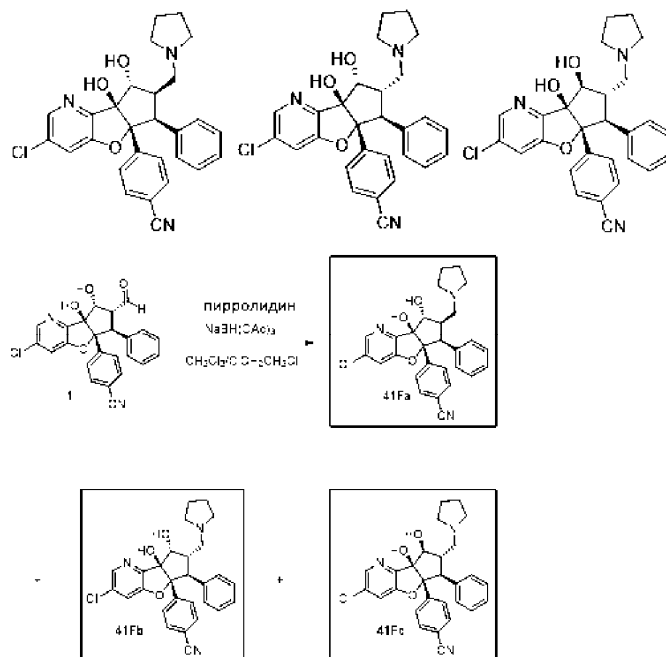
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,18 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,12-6,97 (м, 5H), 6,12 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,44 (д, *J*=3,8 Гц, 1H), 3,94 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 3,22 (ддт, *J*=13,8, 10,1, 3,4 Гц, 1H), 2,61 (дд, *J*=12,3, 10,0 Гц, 1H), 2,21 (с, 6H), 1,98 (дд, *J*=12,4, 2,9 Гц, 1H).

И рас-4-((5аR,6S,7S,8S,8аS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 40Fc) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 8 мг, 6%; MS (ESI) *m/z* 462,1 [*M*+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,32 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,81 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,46 (д, *J*=7,7 Гц, 2H), 7,06 (дд, *J*=4,8, 1,9 Гц, 3H), 6,81-6,74 (м, 2H), 6,18 (с, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,50 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,00 (д, *J*=13,3 Гц, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H), 2,07 (с, 6H), 2,02 (дд, *J*=12,6, 4,0 Гц, 1H).

Пример 41. рас-4-((5аR,6S,7R,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 41Fa), рас-4-

((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 41Fb) и рас-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 41Fc)



Синтез рас-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 41Fa), рас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 41Fb) и рас-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 41Fc).

К перемешиваемому раствору рас-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-7-формил-8,8а-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрила (1, 200 мг, 0,46 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли последовательно 1,2-дихлорэтан (3 мл), пирролидин (65 мг, 0,92 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1 мл) и затем триацетоксиборгидрид натрия (195 мг, 0,92 ммоль). Полученную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (2 мл) добавляли при энергичном перемешивании. Слои разделяли в делительной воронке и водный слой экстрагировали один раз дихлорметаном. Объединенные органические фракции упаривали досуха, растворяли в диметил сульфоксиде и метаноле, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-37% ацетонитрила в воде с 0,1% трифторуксусной кислоты). Фракции, содержащие желаемые продукты, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку элюировали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе и лиофилизировали досуха из 50%-го ацетонитрила в воде с получением рас-4-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 41Fa) в форме твердого вещества желтоватого цвета. Выход: 10 мг, 4%; MS (ESI) m/z 488,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,59-7,44 (м, 5H), 7,33-7,25 (м, 2H), 7,23-7,10 (м, 3H), 6,80 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,40 (д, J=11,7 Гц, 1H), 4,11 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,39-2,30 (м, 2H), 2,24-2,05 (м, 4H), 1,64 (д, J=4,8 Гц, 4H).

И рас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 41Fb) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 30 мг, 13%; MS (ESI) m/z 488,2 [M+1]⁺;

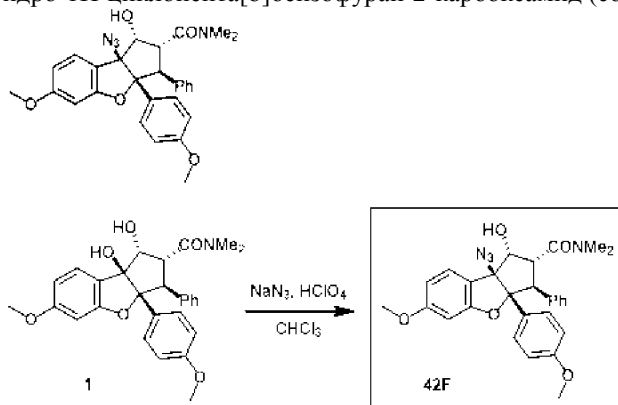
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (дд, J=2,0, 0,6 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=2,0, 0,6 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,12-6,96 (м, 5H), 6,11 (д, J=0,6 Гц, 1H), 5,46 (с, 1H), 4,47 (д, J=3,9 Гц, 1H), 3,97 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,23 (ддт, J=13,6, 9,6, 3,2 Гц, 1H), 2,83 (дд, J=12,2, 9,6 Гц, 1H), 2,62-2,53 (м, 2H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,20 (дд, J=12,2, 2,8 Гц, 1H), 1,74-1,63 (м, 4H).

И рас-4-((5aR,6S,7S,8S,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 41Fc) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 10 мг, 4%; MS (ESI) m/z 488,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 2H), 7,46

(д, J=8,0 Гц, 2H), 7,06 (дд, J=4,8, 1,9 Гц, 3H), 6,77 (дд, J=6,7, 2,9 Гц, 2H), 6,13 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,52 (д, J=5, 9 Гц, 1H), 3,02 (д, J=13,3 Гц, 1H), 2,69-2,57 (м, 1H), 2,47-2,18 (м, 7H), 1,58 (д, J=6,2 Гц, 4H).

Пример 42 гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-азидо-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3-дигидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамид (соед. № 42F)

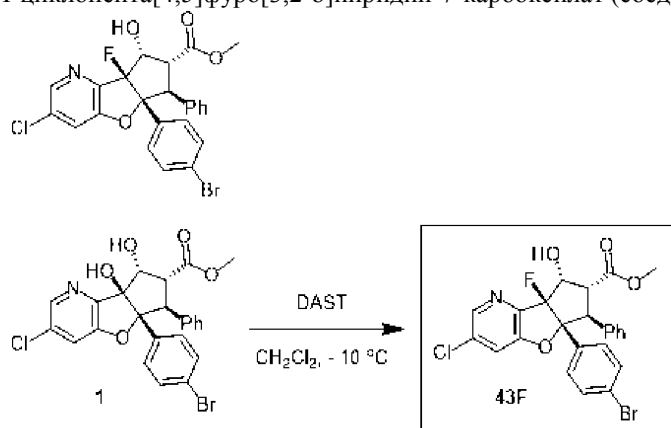


Синтез гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-азидо-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3-дигидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамид (соед. № 42F).

К раствору гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-1,8b-дигидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3-дигидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамид (150 мг, 0,32 ммоль) в хлороформе (1,5 мл) добавляли азид натрия (61 мг, 0,95 ммоль), затем перхлорную кислоту (0,08 мл, 0,95 ммоль). Оранжевый раствор перемешивали при 25°C в течение 90 мин. Реакционную смесь затем аккуратно выливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл). Гетерогенный раствор экстрагировали дихлорметаном (3±5 мл). Органическое вещество промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием гексанами и этилацетатом дала гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-азидо-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3-дигидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамид (соед. № 42F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход 89%. MS (ESI) m/z 501,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,54 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 5H), 6,77-6,73 (м, 4H), 6,69-6,65 (м, 2H), 4,82 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,28 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,77 (с, 3H), 3,24-2,64 (с ушир., 6H).

Пример 43. гас-Метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-фтор-8-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (соед. № 43F)



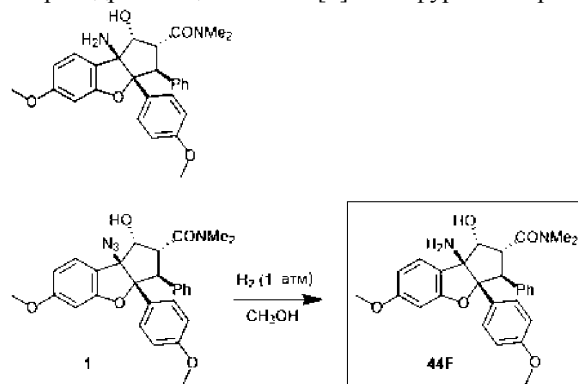
Синтез гас-метил(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-фтор-8-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (соед. № 43F).

гас-Метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (50 мг, 0,10 ммоль) растворяли в дихлорметане (1 мл). Раствор охлаждали до -10°C и добавляли (диэтиламино)трифторид серы (47 мг, 0,29 ммоль). Смесь перемешивали при -10°C в течение 3 ч и затем гасили несколькими каплями метанола. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) и дихлорметана (5 мл). Слои разделяли и водный материал экстрагировали дихлорметаном (3±5 мл). Объединенное органическое вещество промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле дала гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-фтор-8-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (соед. № 43F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход 24%. MS (ESI) m/z

501,9 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,51 (дд, J=7,4, 1,4 Гц, 1H), 7,36-7,23 (м, 3H), 7,20-7,06 (м, 3H), 6,99 (дт, J=8,6, 1,6 Гц, 2H), 6,85-6,78 (м, 2H), 5,40 (ддд, J=16,9, 7,1, 1,1 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=14,0, 1,9 Гц, 1H), 3,94 (дтд, J=14,0, 7,2, 1,2 Гц, 1H), 3,64 (д, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 44. гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-амино-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамида (соед. № 44F)

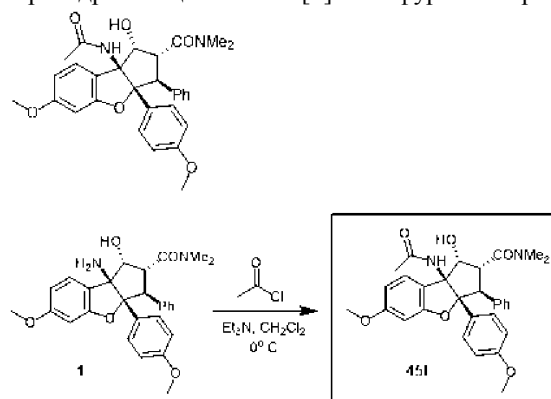


Синтез гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-амино-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамида (соед. № 44F).

К раствору гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-азидо-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамида (55 мг, 0,11 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли палладий на углеводе (2 мг, 0,11 ммоль). Раствор орошали газообразным водородом в течение 1 мин, затем перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода. Через 6 ч реакционную смесь фильтровали через целит, осадок после фильтрации несколько раз промывали метанолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении и очистка с помощью ВЭЖХ с обратной фазой дала гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-амино-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамида (соед. № 44F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход 48%. MS (ESI) m/z 342,9 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,65 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,07-7,01 (м, 5H), 6,86 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,81 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=5,1, 1,2 Гц, 1H), 5,15 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,64 (д, J=7,5 Гц), 4,36 (дд, J=7,5, 5,7 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,74 (с, 3H), 3,28 (с, 3H), 2,91 (с, 3H).

Пример 45. гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-ацетидамо-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамида (соед. № 45F)



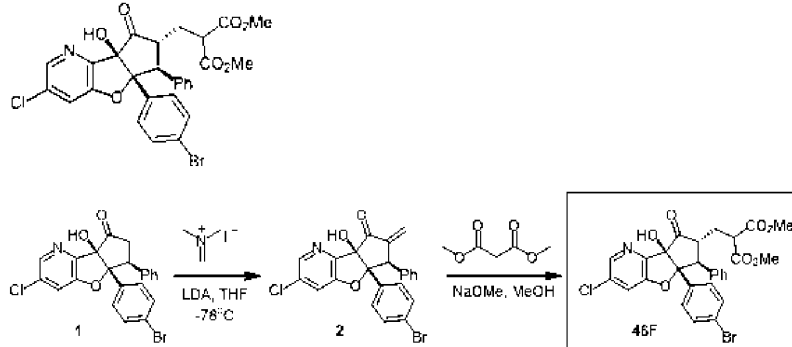
Синтез гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-ацетидамо-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамида (соед. № 45F).

К раствору гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-амино-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамида (10 мг, 0,02 ммоль) в дихлорметане (0,4 мл) и триэтилаmine (0,01 мл, 0,07 ммоль) по каплям через микропипетку добавляли ацетилхлорид (0,01 мл, 0,07 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли дихлорметаном и выливали на насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5 мл), водный материал экстрагировали дихлорметаном (3±5 мл). Объединенный органический материал промывали соевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали с помощью ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(1R,2R,3S,3aR,8bS)-8b-ацетидамо-1-гидрокси-6-метокси-3a-(4-метоксифенил)-N,N-диметил-3-фенил-2,3,3a,8b-тетрагидро-1H-циклопента[b]бензофуран-2-карбоксамида (соед. № 45F). Выход: 62%. MS (ESI) m/z 517,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,59 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,12-6,99 (м, 6H), 6,83 (дд, J=6,5, 3,1 Гц,

2H), 6,79-6,73 (м, 2H), 6,64 (д, J=2, 3 Гц, 1H), 6,52 (дд, J=8,5, 2,4 Гц, 1H) 5,72 (с, 1H), 5,32 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,60 (д, J=13,1 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=13,2, 9,6 Гц, 1H), 3,84 (2, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,38-3,18 (с ушир., 3H), 2,89-2,96 (с ушир., 3H), 2,11-1,92 (м, 1H).

Пример 46. гас-Диметил-2-[[[(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-6,7-дигидроциклопента[4,5]фууро[1,2-b]пиридин-7-ил]метил]пропандиоат (соед. № 46F)



Синтез гас-4-((5aR,6R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-7-метил-8-оксо-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (2).

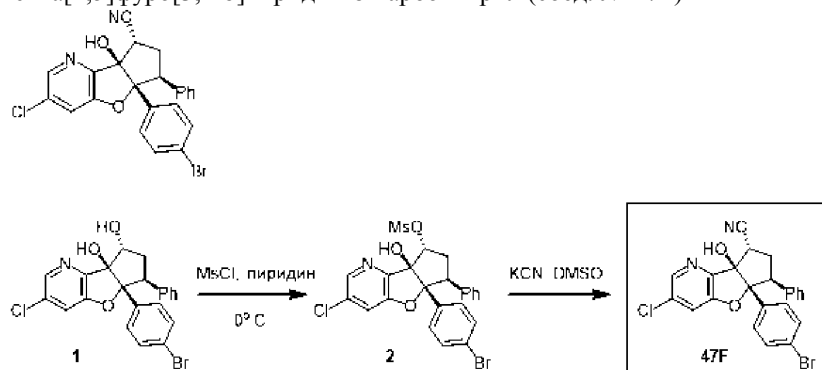
гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-6,7-дигидроциклопента[4,5]фууро[1,2-b]пиридин-8-он (95 мг, 0,21 ммоль) перемешивали в безводном тетрагидрофуране (3 мл) при -78°C и добавляли по каплям (диизопропиламино)литий (0,44 мл, 0,85 ммоль). Через 15 мин твердый диметил(метил)йодид аммония (192 мг, 1,04 ммоль) добавляли в 1 части. Смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры. Через 3 ч при этой температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и выливали на насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Слои разделяли и водный материал экстрагировали этилацетатом (3±15 мл). Объединенный органический материал промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием гексанами и этилацетатом дала гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-метил-6-фенил-6H-циклопента[4,5]фууро[1,2-b]пиридин-8-он (2) в форме коричневого остатка. Выход 56%. MS (ESI) m/z 415,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-диметил-2-[[[(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-6,7-дигидроциклопента[4,5]фууро[1,2-b]пиридин-7-ил]метил]пропандиоата (соед. № 46F).

гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-метил-6-фенил-6H-циклопента[4,5]фууро[1,2-b]пиридин-8-он (11 мг, 0,02 ммоль) и диметилмалонат (0,01 мл, 0,11 ммоль) растворяли в сухом метаноле (0,5 мл). Метоксид натрия (0,01 мл, 0,07 ммоль) добавляли по каплям через шприц и раствор перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч реакционную смесь нейтрализовали добавлением 2 капель 6M соляной кислоты. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3±5 мл). Объединенное органическое вещество высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка с помощью ВЭЖХ с обратной фазой дала гас-диметил-2-[[[(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-6,7-дигидроциклопента[4,5]фууро[1,2-b]пиридин-7-ил]метил]пропандиоат (соед. № 46F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 71%. MS (ESI) m/z 602,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,26 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,39-7,22 (м, 6H), 7,22-7,09 (м, 4H), 6,98-6,90 (м, 2H), 6,86-6,79 (м, 2H) 3,80 (дд, J=9,1, 6,1 Гц, 2H), 3,74-3,54 (м, 8H), 3,42-3,27 (м, 3H), 2,10-1,96 (м, 2H).

Пример 47. гас-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрил (соед. № 47F)



Синтез гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-

циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфоната (2).

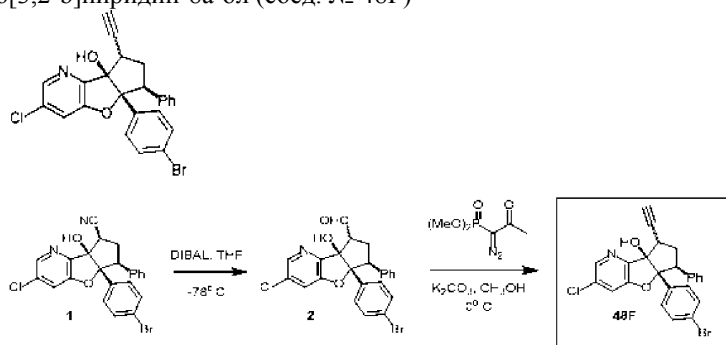
К раствору гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (1, 558 мг, 10,9 ммоль) в пиридине (9 мл) при 0°C добавляли метансульфонил хлорид (0,10 мл, 1,31 ммоль). Реакционной смеси давали достигнуть комнатной температуры и перемешивали 16 ч. Добавляли еще 0,05 мл метансульфонилхлорида и реакционную смесь перемешивали еще 24 ч, после чего реакционную смесь выливали на воду и этилацетат. Водный материал экстрагировали этилацетатом (3±15 мл) и объединенные органические фракции промывали водным раствором 3М сульфата меди (30 мл), соевым раствором (30 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле с элюированием гексанами и этилацетатом с получением гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфоната (2) в форме грязно-белого остатка. Выход 39%. MS (ESI) m/z 538,1 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соед. № 47F).

К раствору гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфоната (2, 242 мг, 0,45 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) при комнатной температуре добавляли цианид калия (294 мг, 4,51 ммоль). Через 2,5 ч смесь разбавляли ацетонитрилом, фильтровали через целит, помещали в пробирку и очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соед. № 47F). Выход: 85%; MS (ESI) m/z 468,1 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,68 (дд, $J=7,9$, 0,5 Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=7,9$, 0,6 Гц, 1H), 7,37-7,20 (м, 1H), 7,22-7,04 (м, 1H), 7,15 (с, 1H), 7,08-6,94 (м, 3H), 4,81 (с, 1H), 4,18-4,06 (м, 1H), 3,88 (дд, $J=7,5$, 3,7 Гц, 1H), 2,95 (ддд, $J=13,1$, 11,8, 7,6 Гц, 1H), 2,67-2,53 (м, 2H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,25 (td, $J=7$, 1, 0, 6 Гц, 1H).

Пример 48. гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-этинил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ол (соед. № 48F)



Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбальдегид (2).

К раствору гас-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (75 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при -78°C добавляли по каплям раствор диизобутилалюминий гидрида (0,32 мл, 0,32 ммоль). Через 30 мин реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали до 0°C и гасили добавлением по каплям 3М соляной кислоты. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и насыщенным водным раствором соли Рошель (10 мл). Слои разделяли и водный материал экстрагировали этилацетатом (2±10 мл). Объединенное органическое вещество промывали насыщенным водным раствором соли Рошель (10 мл), соевым раствором (20 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием гексанами и этилацетатом дала неразделимую смесь эпимерных альдегидов, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 470,0 $[M+1]^+$.

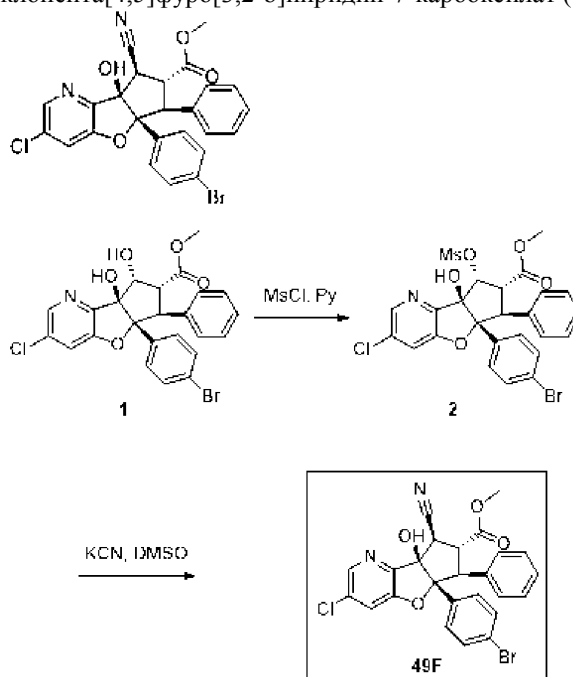
Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-этинил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 48).

Раствор, содержащий смесь эпимерных альдегидов в с-8 гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбальдегиде (50 мг) и метаноле (1 мл), охлаждали до 0°C и добавляли 1-диазо-1-диметоксифосфорил-пропан-2-он (реактив Хорнера-Уодсуорта-Эммонса, 0,76 мл, 0,53 ммоль) с последующим добавлением карбоната калия (208 мг, 0,64 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток забирали в дихлорметан (5 мл) и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (5 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2±5 мл).

Объединенное органическое вещество промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ВЭЖХ с обратной фазой с получением 3:1 смеси алкинов гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-этинил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 48). MS (ESI) m/z 468,2 $[M+1]^+$;

ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) главный диастереомер: δ 8,24 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=7,9, 0,5$ Гц, 1H), 7,33-7,19 (м), 7,19-7,06 (м), 7,06-6,98 (м), 6,98-6,90 (т), 3,70-3,56 (м, 2H), 2,77-2,59 (м, 3H); побочный диастереомер: δ 8,20 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=7,9, 0,5$ Гц, 1H), 7,33-7,19 (м), 7,19-7,06 (м), 7,06-6,98 (м), 6,98-6,90 (м), 4,28 (дд, $J=11,7, 6,2$ Гц, 1H), 3,82 (дт, $J=6,6, 3,3$ Гц, 1H), 2,49 (ддд, $J=12,8, 6,3, 3,6$ Гц, 1H), 2,12 (д, $J=3,3$ Гц, 1H).

Пример 49. гас-Метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (соед. № 49F)



Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2).

К раствору гас-метил (5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (1, 200 мг, 0,39 ммоль) в пиридине (4 мл) добавляли по каплям метансульфонил хлорид (0,04 мл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли по каплям дополнительное количество метансульфонил хлорида (0,04 мл, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Полученную смесь концентрировали, повторно разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/гексан=0-40%) с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 201 мг, 87%; MS (ESI) m/z 596,1 $[M+1]^+$;

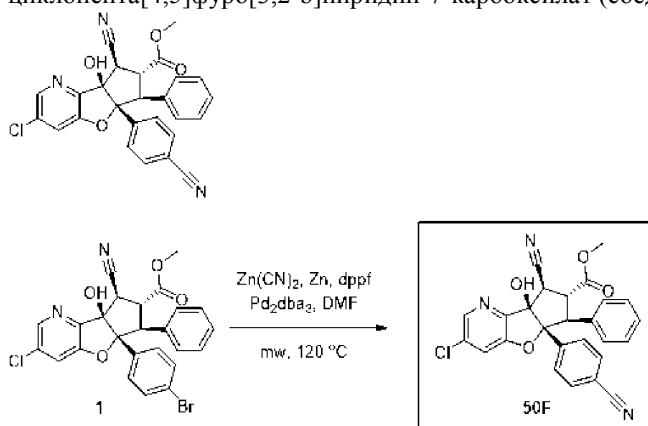
^1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,35 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,36-7,22 (м, 2H), 7,20-7,04 (м, 5H), 7,03-6,91 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,69 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,47 (дд, $J=14,3, 6,0$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J=14,3$ Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,15 (с, 3H).

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (соед. № 49F).

гас-Метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента [4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (2, 81 мг, 0,14 ммоль) и цианид калия (18 мг, 0,27 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь очищали на ВЭЖХ с обратной фазой (ацетонитрил/вода=15-75%) с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (соед. № 49F) в форме твердого вещества розового цвета. Выход: 45 мг, 63%; MS (ESI) m/z 527,0 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,37 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,19-7,03 (м, 4H), 6,93 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 6,81 (с, 1H), 4,29-4,08 (м, 2H), 3,76 (д, $J=12$ Гц, 1H), 3,54 (с, 3H).

Пример 50. гас-Метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (соед. № 50F)

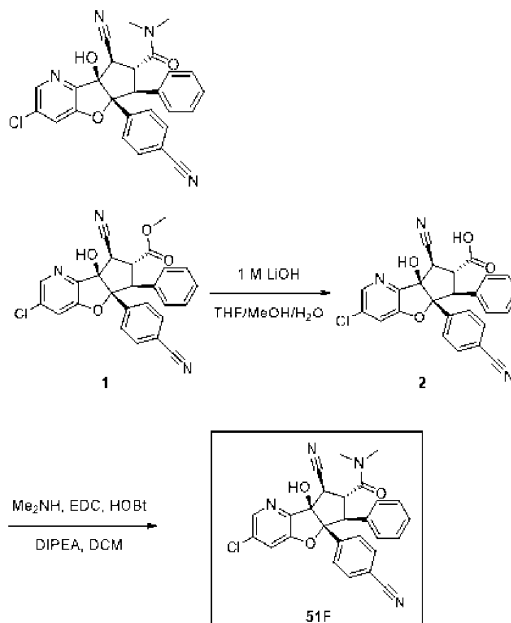


Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (соед. № 50F).

Суспензию гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (1, 450 мг, 0,86 ммоль), цинка (30 мг, 0,47 ммоль) и цианида цинка (322 мг, 2,74 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) и воде (1 мл) очищали аргоном в течение 5 мин. Добавляли Dppf (45 мг, 0,08 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (47 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, этилацетат/гексаны=0-35%) с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (соед. № 50F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 400 мг, 99%; MS (ESI) m/z 472,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,76-7,57 (м, 2H), 7,38 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,07 (дт, J=4,9, 1,8 Гц, 3H), 6,98-6,93 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,34-4,22 (м, 2H), 3,89-3,79 (м, 1H), 3,54 (с, 3H).

Пример 51. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 51F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (2).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (15 мг, 0,03 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и метаноле (1 мл) добавляли 2M гидроксид лития (1 мл, 2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь подкисляли 1M соляной кислотой и органические летучие вещества выпаривали. Смесь разбавляли водой и экстрагиро-

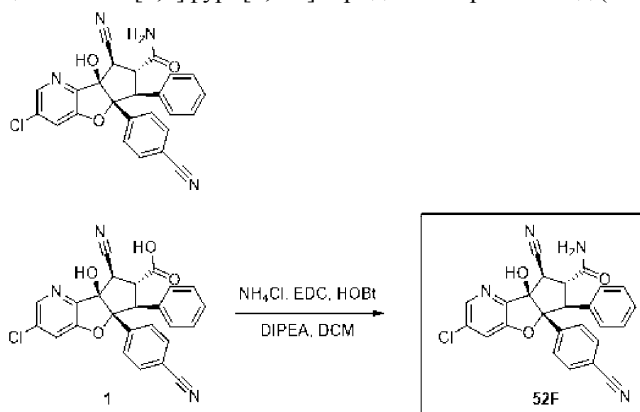
вали дихлорметаном. Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 15 мг, сырой продукт; MS (ESI) m/z 458,2 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 51F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (2, 30 мг, 0,07 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорида (39 мг, 0,20 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол гидрата (31 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при 0°C добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,08 мл, 0,46 ммоль) и N-метилметанами́н гидрохлорид (11 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексан=0-60%), затем ВЭЖХ с обратной фазой (ацетонитрил/вода=15-60%) с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 51F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 13,7 мг, 43%; MS (ESI) m/z 485,5 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,37 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,47 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,13-7,04 (м, 3H), 6,91 (с, 1H), 6,88-6,81 (м, 2H), 4,48 (дд, $J=12,7, 10,4$ Гц, 1H), 3,97-3,85 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 2,76 (с, 3H).

Пример 52. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 52F)

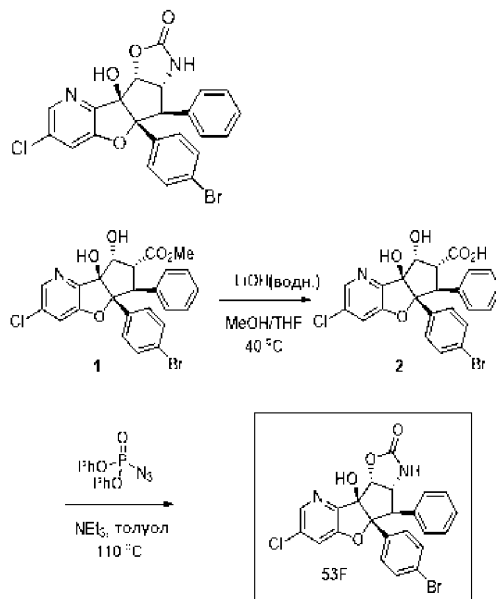


Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 52F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (30 мг, 0,07 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорида (38 мг, 0,20 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол гидрата (30 мг, 0,20 ммоль) и хлорида аммония (9 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,09 мл, 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексан=0-50%) с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-3-хлор-8-циано-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 52F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 16 мг, 53%; MS (ESI) m/z 457,1 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,39 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,95-7,87 (м, 2H), 7,74 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,6$ Гц, 3H), 7,09 (дд, $J=5,0, 1,9$ Гц, 3H), 6,95 (дд, $J=6,8, 2,9$ Гц, 2H), 6,90 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 4,06 (дд, $J=13,3, 10,8$ Гц, 1H), 3,89 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,62 (д, $J=13,3$ Гц, 1H).

Пример 53. гас-(3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-8a-(4-бромфенил)-6-хлор-3b-гидрокси-9-фенил-1,3a,3b,8a,9,9a-гексагидро-2H-оксазоло[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-2-он (соед. № 53F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (2).

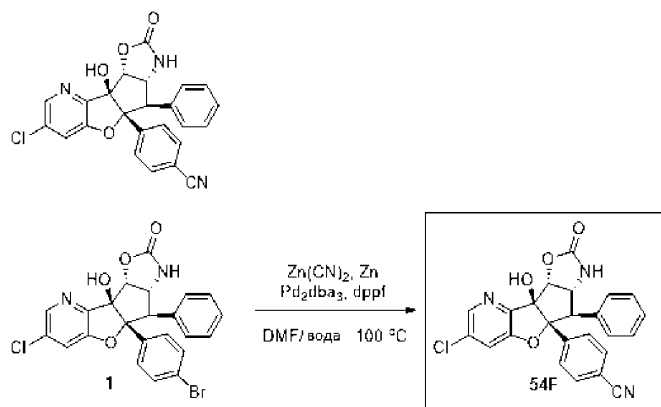
К гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилату (1, 111 мг, 0,22 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и метаноле (1 мл) при комнатной температуре добавляли 2М гидроксида лития (1,6 мл, 3,2 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C. Через 1 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1,5 ч. Смесь подкисляли 2М соляной кислотой (1,8 мл) и разбавляли этилацетатом и водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом трижды и объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали LCMS и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход: 120 мг, сырой продукт; MS (ESI) m/z 502,0 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-8a-(4-бромфенил)-6-хлор-3b-гидрокси-9-фенил-1,3a,3b,8a,9,9a-гексагидро-2H-оксазола[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-2-она (соед. № 53F).

К сырой гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоте (2, 108 мг, 0,215 ммоль) в толуоле (2 мл) при комнатной температуре добавляли молекулярные сита (40 мг), дифенил фосфорил азид (60 мкл, 0,28 ммоль) и триэтиламин (46 мкл, 0,33 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем при 110°C в течение 2 ч. Затем смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и промывали солевым раствором. Водную фазу экстрагировали трижды дихлорметаном и объединенные органические фазы промывали солевым раствором, затем высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (силикагель, метанол/дихлорметан на 0-10%) с последующей повторной препаративной ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода+0,1% трифторуксусной кислоты) дала гас-(3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-8a-(4-бромфенил)-6-хлор-3b-гидрокси-9-фенил-1,3a,3b,8a,9,9a-гексагидро-2H-оксазола[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-2-он (соед. № 53F) в форме пушистого твердого вещества белого цвета. Выход: 24 мг, 22%; MS (ESI) 499,2 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,36 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,27 (с ушир., 1H), 7,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,17-7,11 (м, 3H), 7,07 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,01-6,69 (м, 2H), 6,33 (с, 1H), 5,49 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,91 (дд, $J=9,3, 9,7$ Гц, 1H), 3,53 (д, $J=9,7$ Гц, 1H).

Пример 54. гас-4-((3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-6-хлор-3b-гидрокси-2-оксо-9-фенил-1,2,3a,3b,9,9a-гексагидро-8aH-оксазола[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ил)бензонитрил (соед. № 54F)

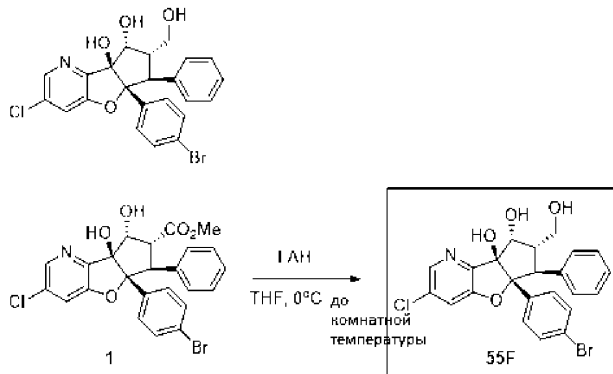


Синтез гас-4-((3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-6-хлор-3b-гидрокси-2-оксо-9-фенил-1,2,3a,3b,9,9a-гексагидро-8aH-оксазоло[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ил)бензонитрила (соед. № 54F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-8a-(4-бромфенил)-6-хлор-3b-гидрокси-9-фенил-1,3a,3b,8a,9,9a-гексагидро-2H-оксазоло [4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]-фуоро[3,2-b]пиридин-2-он (1, 13,7 мг, 0,0274 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл) и воде (0,1 мл). Добавляли цианид цинка (10,8 мг, 0,092 ммоль) и цинк (1 мг, 0,02 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин, добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (4,6 мг, 0,0083 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,8 мг, 0,0042 ммоль), смесь инкубировали при 100°C в течение 30 мин, затем в течение еще 15 мин. Затем смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном дважды. Затем объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода+0,1% трифторуксусной кислоты) дала гас-4-((3aR,3bS,8aR,9R,9aR)-6-хлор-3b-гидрокси-2-оксо-9-фенил-1,2,3a,3b,9,9a-гексагидро-8aH-оксазоло[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ил)бензонитрил (соед. № 54F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 5,6 мг, 46%; MS (ESI) 445,9 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,15-7,10 (м, 3H), 7,02-6,97 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 5,53 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,97 (дд, J=9, 8, 8,9 Гц, 1H), 3,60 (д, J=9,9 Гц, 1H).

Пример 55. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-диол (соед. № 55F)



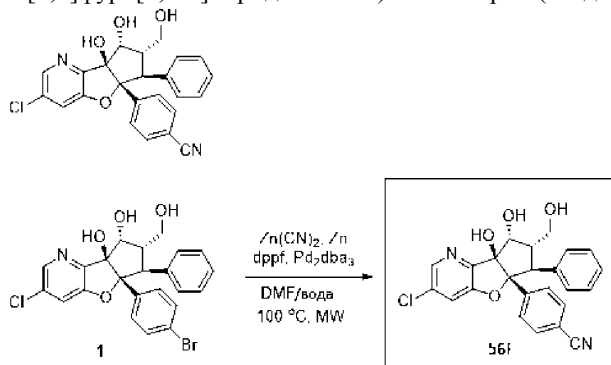
Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-диола (соед. № 55F).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (1, 320 мг, 0,619 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) при 0°C добавляли литий-алюминийгидрид (LAH) (27 мг, 0,71 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали до комнатной температуры. Еще через 1,5 ч добавляли еще 13 мг LAH (0,34 ммоль) и перемешивание при комнатной температуре продолжали. Еще через 30 мин добавляли еще 13 мг LAH (0,34 ммоль). Через 3 ч (общее время реакции) аккуратно добавляли воду и солевой раствор, смесь разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом трижды. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, затем высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (силикагель, метанол/дихлорметан, продукт элюировали 5%-м метанолом). Выход: 165 мг, приблизительная чистота 90%, приблизительно 49%-й выход; Приблизительно 25 мг этого материала повторно очищали ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода+0,1% трифторуксусной кислоты) с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-цикло-

пента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-8,8а-диола (соед. № 55F) в форме пушистого твердого вещества белого цвета. MS (ESI) m/z 487,9 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,17 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,14-6,97 (м, 7H), 4,50 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 3,88 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 3,55 (дд, $J=10,6, 9,1$ Гц, 1H), 3,43 (дд, $J=10,6, 3,1$ Гц, 1H), 3,21-3,09 (м, 1H).

Пример 56. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-7-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 56F)

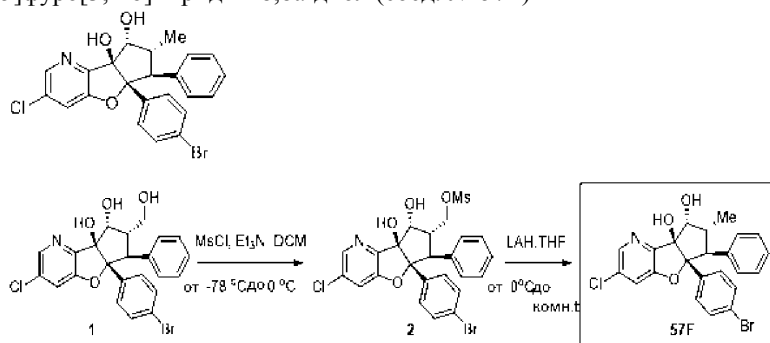


Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-7-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 56F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-8,8а-диол (1, 24,7 мг, 0,0505 ммоль) растворяли в N,N -диметилформамиде (0,50 мл) и воде (0,05 мл). Добавляли цианид цинка (19 мг, 0,16 ммоль) и цинк (1,8 мг, 0,028 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин, добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (2,7 мг, 0,0049 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (2,8 мг, 0,0030 ммоль), смесь инкубировали при 100°C в течение 30 мин. Затем смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (силикагель, метанол/дихлорметан, продукт, элюированный в 5%-м метаноле) и затем ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода+0,1% трифторуксусной кислоты) дала гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-7-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 56F). Выход: 15,5 мг, 71%; MS (ESI) m/z 435,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,19 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,64 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,32 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,14-6,96 (м, 5H), 4,52 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 3,94 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J=10,7, 9,6$ Гц, 1H), 3,45 (дд, $J=10,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,26-3,14 (м, 1H).

Пример 57. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-8,8а-диол (соед. № 57F)



Синтез гас-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-7-ил)метил метансульфоната (2).

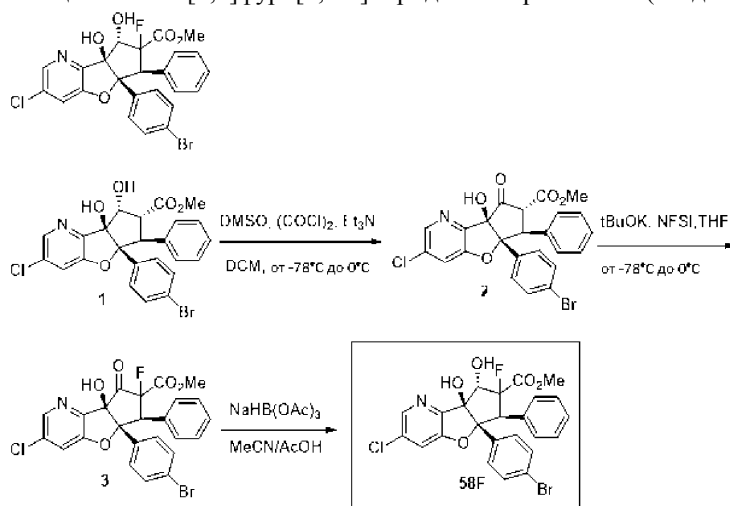
В высушенном пламенем пузырьке гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-*b*]пиридин-8,8а-диол (1, 60 мг, 0,12 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли триэтиламин (0,13 мл, 1,3 ммоль) и смесь охлаждали до -78°C. Добавляли метансульфонил хлорид (10,5 мкл, 15,5 мг, 0,135 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем нагревали до 0°C. Добавляли еще 4 мкл (6 мг, 0,05 ммоль) метансульфонил хлорида и смесь перемешивали в течение еще 5 мин (превращение было проверено TLC). Затем реакционную смесь гасили водой и разбавляли дихлорметаном. Фазы разделяли и органическую фазу экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Полученный сырой продукт 2 использовали без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 566,0 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 57F).

В высушенной пламенем колбе гас-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-ил)метил метансульфонат (2, приблизительно 69 мг, 0,12 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,2 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли литий-алюминийгидрид (ЛАН) (5,1 мг, 0,13 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C. Через 20 мин добавляли еще 6,5 мг ЛАН (0,17 ммоль) и смесь нагревали до комнатной температуры. Еще через 1 ч 25 мин добавляли еще 6 мг ЛАН (0,16 ммоль). Через 2,5 ч (общее время реакции) смесь охлаждали до 0°C и аккуратно добавляли воду. Смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Затем фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали повторной хроматографией на колонке (силикагель, метанол/дихлорметан, продукт, элюированный в 4%-м метаноле, затем этилацетат/гексан, продукт, элюированный в 50%-м этилацетате). Полученный продукт повторно очищали ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода+0,1% трифторуксусной кислоты) с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 57F) в форме пушистого твердого вещества белого цвета. Выход: 6,5 мг, 11%, 2 стадии; MS (ESI) m/z 472,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (д, J=2 Гц, 1H), 7,60 (д, J=2 Гц, 1H), 7,20 (д, J=9 Гц, 2H), 7,22-7,19 (м, 4H), 7,04-7,01 (м, 3H), 4,27 (д, J=4 Гц, 1H), 3,80 (д, J=14 Гц, 1H), 3,13-3,07 (м, 1H), 0,96 (д, J=7 Гц, 3H).

Пример 58. гас-Метил-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-фтор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (соед. № 58F)



Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2).

К оксалил хлориду (2М в дихлорметане, 0,86 мл, 1,7 ммоль) в дихлорметане (8 мл) при -78°C добавляли диметилсульфоксид (0,14 мл, 0,15 г, 2,0 ммоль), смесь перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (1, 726 мг, 1,40 ммоль) в 8 мл дихлорметана, смесь перемешивали при течение 30 мин. Затем добавляли триэтиламин (1,1 мл, 0,80 г, 7,9 ммоль) и смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Добавляли воду и фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном трижды и объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Сырой материал очищали хроматографией на колонке (силикагель, от 0 до 100% этилацетат/гексан, затем от 0 до 10% метанол/дихлорметан). Выход: 217 мг, 38%; MS (ESI) m/z 514,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-фтор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (3).

Исходный гас-метил (5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (2, 88 мг, 0,17 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (1,2 мл) и охлаждали до -78°C. трет-Бутоксид калия (25 мг, 0,22 ммоль) в 0,2 мл тетрагидрофурана добавляли по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 10 мин, затем при 0°C в течение 5 мин, затем снова охлаждали до -78°C. Добавляли N-фторбензолсульфонимид (70 мг, 0,22 ммоль) в 0,3 мл тетрагидрофурана и смесь медленно нагревали до 0°C в течение 2 ч и перемешивали при этой температуре в течение еще 1 ч. Добавляли еще 12 мг N-фторбензолсульфонимида (0,038 ммоль) в 0,05 мл тетрагидрофурана и реакционную смесь перемешивали в течение еще нескольких минут, пока

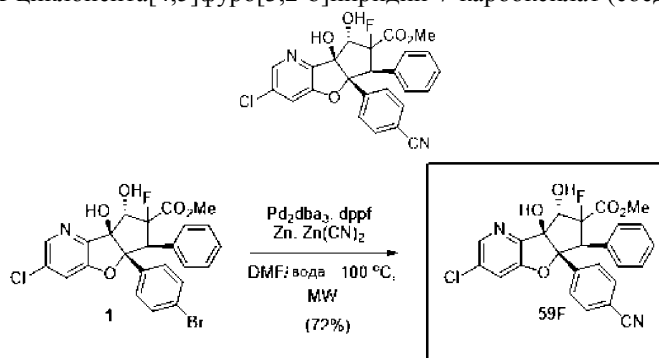
реакция не была завершена. Затем добавляли 2 мл водного раствора хлорида аммония и смесь разбавляли дихлорметаном. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Сырой материал содержал желаемый продукт (MS (ESI) m/z 532,1 $[M+1]^+$) и его непосредственно использовали на следующей стадии.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-фтор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (соед. № 52).

Сырой исходный гас-метил-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-фтор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (3, сырой продукт с предыдущей стадии) растворяли в ацетонитриле (1,7 мл) и уксусной кислоте (1,7 мл) и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (362 мг, 1,71 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин полное превращение наблюдали с помощью LCMS. Аккуратно добавляли воду и смесь экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексан, продукт, элюированный в 55%-м этилацетате) дала 59 мг материала, который повторно очищали ВЭЖХ (C18, ацетонитрил/вода+0,1% трифторуксусной кислоты) с получением гас-метил-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-фтор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (соед. № 58F) в форме пушистого твердого вещества белого цвета. Выход: 39,5 мг, 43%, две стадии; MS (ESI) m/z 534,2 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,23 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=2$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=9$ Гц, 2H), 7,27 (д, $J=9$ Гц, 2H), 7,21-7,14 (м, 5H), 5,33 (д, $J=29$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J=22$ Гц, 1H), 3,30 (с, 3H).

Пример 59. гас-Метил-(5aR,6S,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианопенил)-7-фтор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (соед. № 59F)

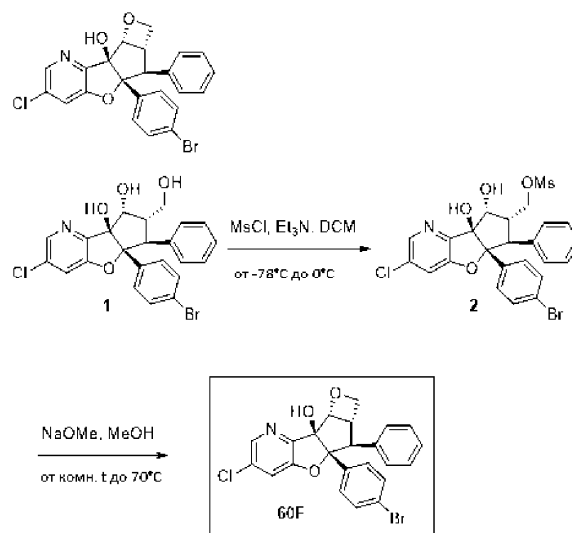


Синтез гас-метил-(5aR,6S,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианопенил)-7-фтор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (соед. № 59F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-метил-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-фтор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (1, 56 мг, 0,10 ммоль) растворяли в N,N -диметилформамиде (1,5 мл) и воде (0,15 мл). Добавляли цианид цинка (40 мг, 0,34 ммоль) и цинк (2,7 мг, 0,042 ммоль) и смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин, добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (11,6 мг, 0,0209 ммоль) и трис(дифенилиденацетон)дипалладий(0) (9,6 мг, 0,010 ммоль), смесь инкубировали при 100°C в течение 30 мин. Затем смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном еще раз. Затем объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексан, продукт, элюированный в 6%-м этилацетате) дала гас-метил-(5aR,6S,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианопенил)-7-фтор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (соед. № 59F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 36,5 мг, 72%; MS (ESI) m/z 481,0 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,25 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,60 (д, 8,6 Гц, 2H, АВ-система), 7,56 (д, $J=8,6$ Гц, 2H, АВ-система), 7,52 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 5H), 7,03 (с, 1H), 5,96 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,36 (дд, $J=28,6$, 7,4 Гц, 1H), 4,52 (д, $J=22,8$ Гц, 1H), 3,31 (с, 3H).

Пример 60. гас-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-2a,3,3a,8c-тетрагидрооксето[3",2":4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8b(2H)-ол (соед. № 60F)



Синтез гас-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-ил)метил метансульфоната (2).

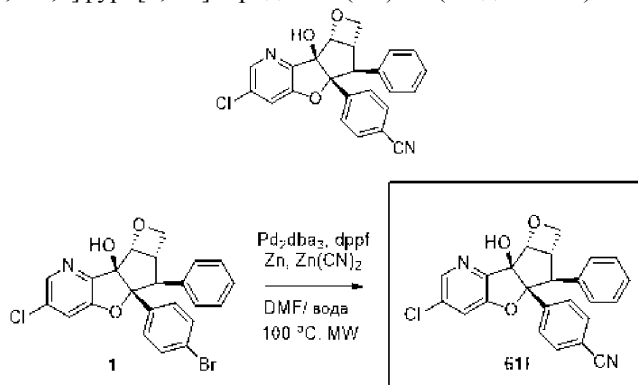
В высушенном пламенем пузырьке гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8,8а-диол (1, 64 мг, 0,13 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). Добавляли триэтиламин (0,14 мл, 0,14 г, 1,3 ммоль) и смесь охлаждали до -78°C . Добавляли метансульфонил хлорид (11,5 мкл, 17,0 мг, 0,149 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем нагревали до 0°C и перемешивали в течение еще 30 мин. Затем реакционную смесь гасили водой. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт непосредственно использовали на следующей стадии. MS (ESI) m/z 566,2 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3а-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-2а,3,3а,8с-тетрагидрооксето[3'',2'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8b(2H)-ола (соед. № 60F).

В высушенном пламенем пузырьке гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-ил)метил метансульфонат (2, сырой продукт с предыдущей стадии, приблизительно 74 мг, 0,13 ммоль) растворяли в метаноле (2,6 мл) и охлаждали до 0°C . Добавляли метанолят натрия (25% в метаноле, 0,30 мл, 1,3 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин смесь нагревали до 50°C . Еще через 20 мин смесь нагревали до 75°C . Еще через 30 мин полное превращение наблюдали с помощью LCMS. Смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексан, продукт, элюированный в 45%-м этилацетате) дала гас-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3а-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-2а,3,3а,8с-тетрагидрооксето[3'',2'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8b(2H)-ол (соед. № 60F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 30,9 мг, 50%, две стадии; MS (ESI) m/z 470,1 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,15-7,07 (м, 3H), 7,02 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,00-6,96 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,55 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,75 (дд, $J=5,8$, 5,8 Гц, 1H), 4,13 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,95 (дд, $J=5,8$, 2,9 Гц, 1H), 3,79-3,72 (м, 1H).

Пример 61. гас-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3а-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-2а,3,3а,8с-тетрагидрооксето[3'',2'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8b(2H)-ол (соед. № 61F)

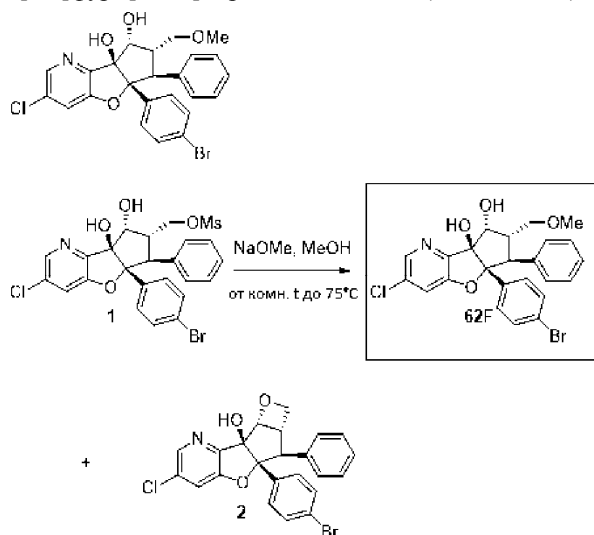


Синтез гас-4-((2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-6-хлор-8b-гидрокси-3-фенил-2a,3,8b,8c-тетрагидрооксето[3",2":4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-3a(2H)-ил)бензонитрила (соед. № 61F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-2a,3,3a,8c-тетрагидрооксето[3",2":4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8b(2H)-ол (1, 21,8 мг, 0,046 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,7 мл) и воде (0,07 мл). Добавляли цианид цинка (18,2 мг, 0,155 ммоль) и цинк (1,2 мг, 0,018 ммоль) и смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин, добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (5,1 мг, 0,0092 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,2 мг, 0,0046 ммоль), смесь инкубировали при 100°C в течение 30 мин. Затем смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном еще раз. Затем объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (силикагель, гексан/этилацетат, продукт, элюированный в 55%-м этилацетате), дала гас-(2aS,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-2a,3,3a,8c-тетрагидрооксето[3",2":4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8b(2H)-ол (соед. № 61F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 7,8 мг, 40%; MS (ESI) m/z 417,0 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,14-7,08 (м, 3H), 7,00-6,96 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 5,58 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,76 (дд, J=5,8, 5,8 Гц, 1H), 4,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=5,8, 2,8 Гц, 1H), 3,84-3,78 (м, 1H).

Пример 62. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(метоксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 62F)

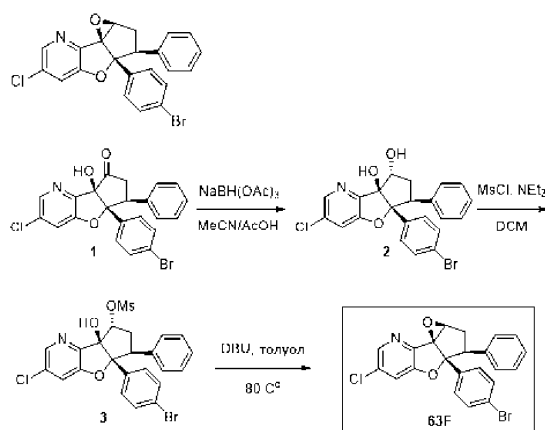


Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(метоксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 62F).

В высушенном пламени пузырьке сырой продукт гас-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-ил)-метил метансульфонат (1, приблизительно 266 мг, 0,469 ммоль) растворяли в метаноле (9,4 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли натрий метанолят (25% в метаноле, 1,1 мл, 4,8 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин смесь нагревали до 50°C. Еще через 15 мин смесь нагревали до 75°C. Еще через 25 мин полное превращение наблюдали с помощью LCMS. Смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексан) с последующей повторной препаративной TLC (силикагель, этилацетат/гексан=2/1, затем дихлорметан/метанол=9/1) дала гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(метоксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 62F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 7,1 мг, 3%; MS (ESI) m/z 502,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (д, 2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,13-7,08 (м, 4H), 7,06-6,99 (м, 3H), 6,02 (с, 1H), 5,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=5,6 Гц, 4,3 Гц, 1H), 3,88 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=9,2, 9,2 Гц, 1H), 3,30-3,18 (м, 2H), 3,23 (с, 3H).

Пример 63. гас-(1aS,3S,3aR,8bS)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-1a, 2,3,3a-тетрагидро-оксирено[2",3":1',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин (соед. № 63F)



Синтез гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (2).

Исходный материал гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-он (1, 200 мг, 0,438 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2,2 мл) и уксусной кислоте (2,2 мл). Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (928 мг, 4,38 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин аккуратно добавляли воду и смесь экстрагировали дихлорметаном три раза. Объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексан, продукт, элюированный в 50%-м этилацетате) дала гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (2) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 201 мг, 100%; MS (ESI) m/z 458,3 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфоната (3).

В высушенной пламенем колбе гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (2, 20 мг, 0,044 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл). Добавляли триэтиламин (0,05 мл, 0,5 ммоль) и смесь охлаждали до -78°C . Добавляли метансульфонил хлорид (4,8 мкл, 7,1 мг, 0,062 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем нагревали до 0°C . Добавляли еще 5 мкл (7 мг, 0,06 ммоль) метансульфонил хлорида, затем еще 2 мкл (3 мг, 0,03 ммоль) метансульфонил хлорида. Через 1:10 (общее время реакции) реакционную смесь гасили водой и разбавляли дихлорметаном. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексан, продукт, элюированный в 50%-м этилацетате) с получением гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфоната (3).

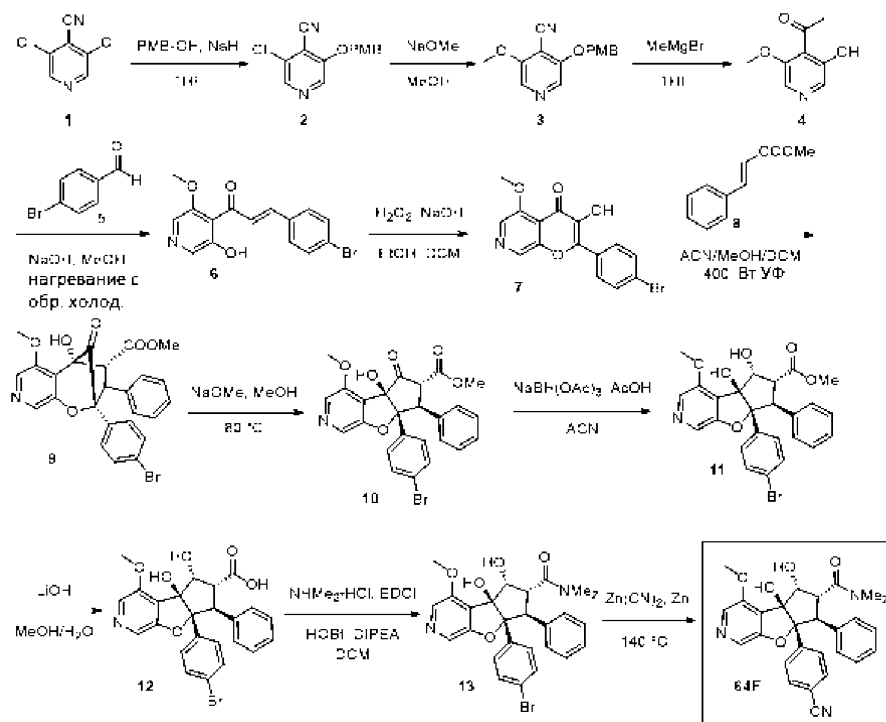
Выход: 17,7 мг, 76%, твердое вещество белого цвета.

Синтез гас-(1aS,3S,3aR,8bS)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-1a,2,3,3a-тетрагидрооксирено[2'',3'':1',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридина (соед. № 63F).

В высушенном пламенем пузырьке гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфонат (3, 17,7 мг, 0,033 ммоль) растворяли в толуоле (0,5 мл). Добавляли 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (25,0 мкл, 25,5 мг, 0,168 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C в течение 45 мин, затем нагревали до 65°C . Еще через 45 мин смесь нагревали до 80°C . Еще через 45 мин добавляли еще 25 мкл (25,5 мг, 0,168 ммоль) 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ена и перемешивание при 80°C продолжали в течение еще 15 мин. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали дихлорметаном трижды и объединенные органические фазы высушивали (сульфат натрия), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексан, продукт, элюированный в 30%-м этилацетате) и последующая препаративная TLC (силикагель, этилацетат/гексан=1/1) дала гас-(1aS,3S,3aR,8bS)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-1a,2,3,3a-тетрагидрооксирено[2'',3'':1',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин (соед. № 63F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 4,0 мг, 28%; MS (ESI) m/z 440,0 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=8,9$ Гц, 2H), 7,18-7,08 (м, 5H), 7,07-7,03 (м, 2H), 4,60 (дд, $J=12,1, 9,3$ Гц, 1H), 4,27 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 2,72 (ддд, $J=14,8, 9,3, 3,7$ Гц, 1H), 2,57 (дд, $J=14,8, 12,1$ Гц, 1H).

Пример 64. (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-цианопенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 64F)



Синтез 3-хлор-5-(4-метоксибензил)окси)изоникотинитрила (2).

К раствору 3,5-дихлоризоникотинитрила (1, 15,00 г, 87,20 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) при 0°C добавляли 60%-й гидрид натрия (6,90 г, 174,40 ммоль) с последующим добавлением (4-метоксифенил)метанола (13,20 г, 95,70 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения смесь гасили ледяной водой (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, получая 3-хлор-5-(4-метоксибензил)окси)изоникотинитрил (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 18,0 г, 75%; MS (ESI) m/z 215,16 $[M+1]^+$.

Синтез 3-метокси-5-(4-метоксибензил)окси)изоникотинитрила (3).

К раствору 3-хлор-5-(4-метоксибензил)окси)изоникотинитрила (2, 14,00 г, 51,10 ммоль) в метаноле (160 мл) добавляли метоксид натрия (25% в метаноле, 20 мл). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 2 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Смесь гасили ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 50%-го этилацетата в гексанах в качестве элюентов. Желаемые фракции концентрировали, получая 3-метокси-5-(4-метоксибензил)окси)изоникотинитрил (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 6,3 г, 45%; MS (ESI) m/z 211,23 $[m+1]^+$.

Синтез 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)этан-1-она (4).

К раствору 3-метокси-5-(4-метоксибензил)окси)изоникотинитрила (3, 6,30 г, 23,30 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (250 мл) при 0°C метилмагнийбромид (69,90 мл, 209,73 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 12 ч. После завершения реакционную массу гасили 6M соляной кислоты до pH ~3 и перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), водой (50 мл) и подщелачивали NaHCO₃ до pH ~10. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 60%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)этан-1-она (4) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 2,0 г, 51,2%; MS (ESI) m/z 168,17 $[M+1]^+$.

Синтез (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (6).

К раствору 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)этан-1-она (4, 2,00 г, 11,90 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидроксид натрия (1,40 г, 35,90 ммоль) с последующим добавлением 4-бромбензальдегида (5, 2,19 г, 11,90 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 10 мин. После завершения реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали 5%-м метанолом в дихлорметане (100 мл). Органический слой высушивали над безвод-

ным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество растирали с пентаном, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидрокси-5-метокси-4Н-пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (6) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,2 г, 76,0%; MS (ESI) m/z 334,14 $[M+1]^+$.

Синтез (2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (7).

К раствору (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидрокси-5-метокси-4Н-пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (6, 4,60 г, 13,80 ммоль) в этаноле (70 мл) и дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли 10%-й водный раствор гидроксида натрия (39 мл, 96,60 ммоль) с последующим добавлением 30%-го водного раствора пероксида водорода (9,80 мл, 96,60 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученное твердое вещество растирали с этанолом, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (7) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,4 г, 29,2%; MS (ESI) m/z 348,07 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(2R,4R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (9).

Раствор (2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (7, 1,40 г, 4,04 ммоль) и метилциннамата (8, 6,53 г, 10,40 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 18 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(2R,4R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (9) в форме твердого вещества темно-коричневого цвета. Выход: 1,80 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (10).

Сырое соединение гас-метил-(2R,4R,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилат (9, 1,80 г) суспендировали в метаноле (25 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (10) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 1,4 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (11).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (3,40 г, 16,50 ммоль), гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (10, 1,40 г, 2,75 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли уксусную кислоту (1,65 г, 27,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 50%-го этилацетата в гексанах в качестве элюентов. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (11) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,70 г, 50,0%; MS (ESI) m/z 512,2 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (12).

К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (11, 0,70 г, 1,30 ммоль) в метаноле и воде (3:1, 20 мл) добавляли гидроксид лития (0,32 г, 13,60 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали до 0°C и подкисляли 1М соляной кислотой до pH ~2-3. Осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (12) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,53 г, 77,3%; MS (ESI) m/z 498,08 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (13).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (12, 0,53 г, 1,00 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,49 г, 3,10 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,48 г, 3,10 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,82 г, 6,30 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,43 г, 5,20 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 28 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 60-70% этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (13) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,38 г, 68%; MS (ESI) m/z 525,24 [M+1]⁺.

Синтез (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-цианфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 64F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (13, 0,38 г, 0,73 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) цианид цинка (0,51 г, 4,40 ммоль) и цинковую пыль (0,005 г, 0,08 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (8 мг, 0,0014 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (19 мг, 0,021 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и нагревали смесь при 140°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-цианфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (гас-соед. № 64F) в форме твердого вещества белого цвета. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6±250) мм]. Выход: 0,169 г, 49% (рацемическая смесь).

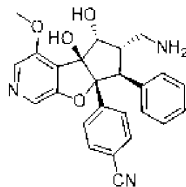
Пик 1 (31 мг), [α]_D +89,6° (с 0,1, CHCl₃), R_f=7,796 мин, э.и. >99%.

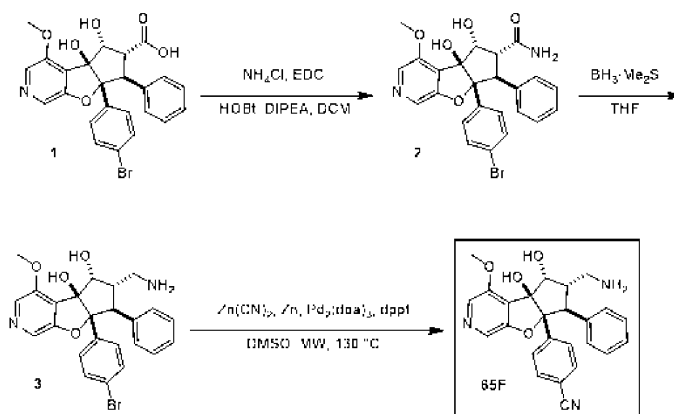
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,02 (т, J=7,3 Гц, 2H), 6,94 (м, 3H), 5,8 (с, 1H), 5,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,76 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,49 (д, J=13,4 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 2,77 (с, 3H); MS (ESI) m/z 472,43 [M+1]⁺; Чистота: 99,32%.

Пик 2 (соед. № 64F, 26 мг), [α]_D -89,5° (с 0,1, CHCl₃), R_f=10,192 мин, э.и. >99%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,02 (т, J=7,3 Гц, 2H), 6,94 (м, 3H), 5,8 (с, 1H), 5,16 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,76 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,49 (д, J=13,4 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=13,4, 5,1 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,29 (с, 3H), 2,77 (с, 3H); MS (ESI) m/z 472,43 [M+1]⁺; Чистота: 99,04%.

Пример 65. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(аминометил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 65F)





Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2).

К суспензии гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,50 г, 5,02 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид гидрохлорид (1,92 г, 10,03 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (1,36 г, 10,03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,95 г, 15,05 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем добавляли хлорид аммония (322 мг, 6,02 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (60 мл $\pm$ 2). Органический слой высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол=от 20:1 до 10:1) с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 2,00 г, 80%; MS (ESI) m/z 497,0 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,07 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,07-6,99 (м, 8H), 5,69 (с, 1H), 5,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,60 (т, J=4,4 Гц, 1H), 4,30 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,91-3,90 (м, 1H), 3,87 (с, 3H).

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3).

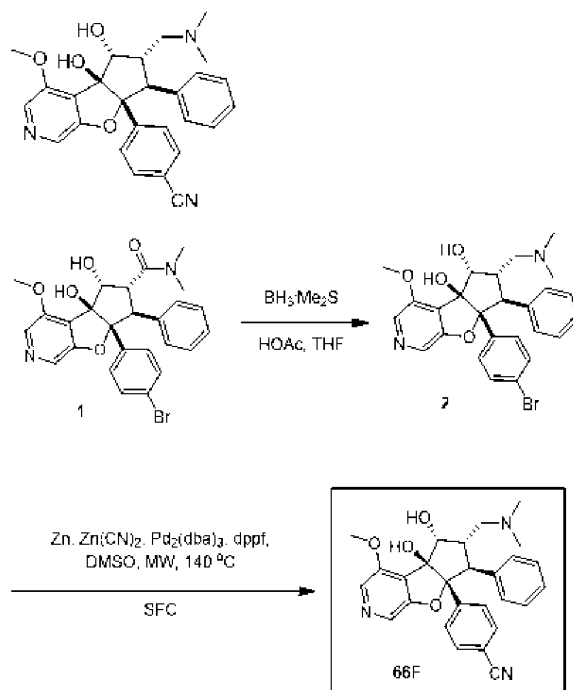
К суспензии гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2, 2,00 г, 4,02 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли комплекс боран-диметилсульфид (10M, 4,02 мл) при 0°C , смесь нагревали до 60°C в течение 0,5 ч. Смесь охлаждали до 0°C , гасили метанолом (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который растирали в смеси гексан/дихлорметан (10/1, 20 мл), твердое вещество фильтровали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,20 г, 62%; MS (ESI) m/z 483,1 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(аминометил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 65F).

Смесь гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3, 500 мг, 1,03 ммоль), порошка цинка (67 мг, 1,03 ммоль), цианида цинка (1,21 г, 10,34 ммоль), трис(дифенилиденацетон)дипалладия (95 мг, 103,4 мкмоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (57 мг, 103,4 мкмоль) в диметил сульфоксиде (4 мл) перемешивали при 130°C в атмосфере азота при микроволновом облучении (150 Psi, 40 Вт) в течение 1 ч. Реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (дихлорметан/метанол=от 20:1 до 10:1) с получением продукта, который далее очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150x25 мм x10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ацетонитрил]; В %: 40%-70%, 10 мин) с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(аминометил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 65F) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 22 мг, 5%; MS (ESI) m/z 430,1 $[\text{M}+1]^+$; ВЭЖХ: 99,89%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08-7,04 (м, 2H), 7,01-6,99 (м, 3H), 5,68 (с, 1H), 4,59 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,06-2,90 (м, 1H), 2,67-2,60 (м, 2H).

Пример 66. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 66F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 500 мг, 0,95 ммоль), растворенного в тетрагидрофуране (3 мл), добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (10М, 0,95 мл) при 0°C, смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 2 ч. TLC (дихлорметан/метанол=10:1) показала, что не осталось никакого исходного материала. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой (2 мл) при 0°C и смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 1 ч, LCMS показала, что был обнаружен желаемый продукт. Реакционную смесь концентрировали и остаток разбавляли водой (30 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл ± 3). Водную фазу доводили до pH 7-8 насыщенным бикарбонатом натрия и затем экстрагировали этилацетатом (10 мл ± 5). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением продукта гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 400 мг, 79%; MS (ESI) m/z 510,8 [M+1]⁺.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 66F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 150 мг, 0,29 ммоль), растворенного в диметил сульфоксиде (3 мл), при 25°C добавляли цинк (19 мг, 0,29 ммоль), цианид цинка (344 мг, 2,93 ммоль) и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин, добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (16 мг, 0,29 ммоль) и трис(дипалладий)дипалладий (17 мг, 0,029 ммоль), смесь перемешивали в микроволновой печи (100 Вт, 140°C, 150 Psi) в течение 2 ч. LCMS показала желаемый продукт. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали на колонке (дихлорметан/метанол=10:1), получая гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 120 мг, 89%. Энантиомеры разделяли на колонке SFC: AD (250 мм ± 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% гидроксида аммония/изопропанол]; В %: 40% - 40%, 4 мин:90 мин).

Пик 1 (соед. № 66F, 17 мг), [α]_D +2,988° (с 0,08, CHCl₃), [α]_D +20,078° (с 0,5, метанол); R_t=3,155 мин, э.и. >98%; MS (ESI) m/z 458,2 [M+1]⁺; ВЭЖХ: 98,46%;

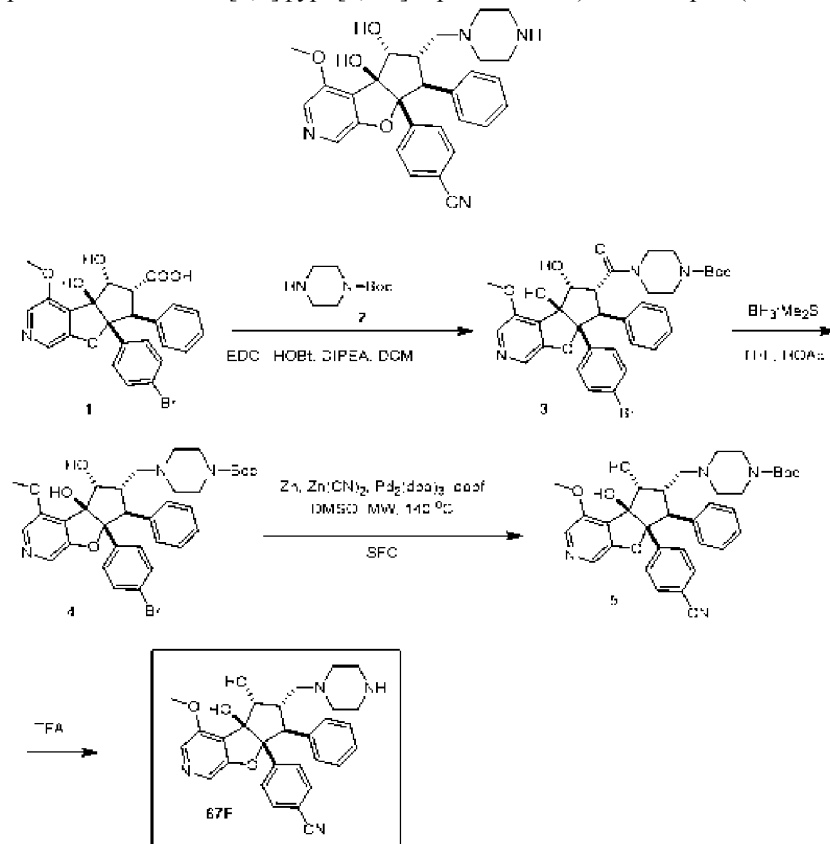
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,03 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-6,99 (м, 5H), 4,75 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,26-3,24 (м, 1H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,38 (с, 6H), 2,26-2,23 (м, 1H).

Пик 2 (21 мг); [α]_D -7,394° (с 0,08, CHCl₃), [α]_D -11,907° (с 0,5, метанол); R_t=3,607 мин, э.и. >98%; MS (ESI) m/z 458,2 [M+1]⁺; ВЭЖХ: 97,65%;

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,03 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 2H),

7,09-6,99 (м, 5H), 4,75 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,83 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,28-3,24 (м, 1H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,47 (с, 6H), 2,25-2,21 (м, 1H).

Пример 67. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиперазин-1-илметил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 67F)



Синтез гас-трет-бутил-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,50 г, 3,01 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (1,20 г, 6,02 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (813 мг, 6,02 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,60 г, 12,04 ммоль, 2,1 мл), смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (617 мг, 3,31 ммоль), смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала, что был обнаружен желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл) и промывали водой (100 мл ± 3). Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали на колонке (дихлорметан/метанол=20:1), получая продукт гас-трет-бутил-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбонил)пиперазин-1-карбоксилат (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,00 г, 47%; MS (ESI) m/z 668,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-трет-бутил-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (4).

К раствору гас-трет-бутил-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбонил)пиперазин-1-карбоксилата (3, 1,00 г, 1,50 ммоль), растворенного в тетрагидрофуране (10 мл), при 0°C добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (10M, 1,50 мл), смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин, затем смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 2 ч. LCMS показала, что не осталось исходного материала. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой (3 мл) при 0°C и смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, промывали смесью петролейный эфир/этилацетат=2:1 (20 мл) и фильтровали. Осадок после фильтрации разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл ± 2). Водную фазу доводили до pH 7-8 насыщенным бикарбонатом натрия и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл ± 3). Объединенную органическую фазу высушивали безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали

на колонке (дихлорметан/метанол=20:1), получая продукт гас-трет-бутил-4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 500 мг, 49%; MS (ESI) m/z 654,4 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил-4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-1'-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (5).

К раствору гас-трет-бутил-4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (4, 250 мг, 0,38 ммоль), растворенного в диметилсульфоксиде (3 мл), при 25°C добавляли цинк (25 мг, 0,38 ммоль), цианид цинка (180 мг, 1,53 ммоль) и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин, добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (21 мг, 0,038 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (22 мг, 38,31 мкмоль), смесь перемешивали в микроволновой печи (100 Вт, 140°C, 150 Psi) в течение 2 ч. LCMS показала, что был обнаружен желаемый продукт. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали на колонке (дихлорметан/метанол=50:1), получая гас-трет-бутил-4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилат в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 75 мг, сырой продукт. Энантиомеры разделяли на колонке SFC: OD (250 мм $\pm$ 30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: [0,1% NH_3H_2O , метанол]; В %: 25% - 25%, 4,3 мин; 200 мин).

Пик 1 (5,16 мг), MS (ESI) m/z 599,3 $[M+1]^+$;

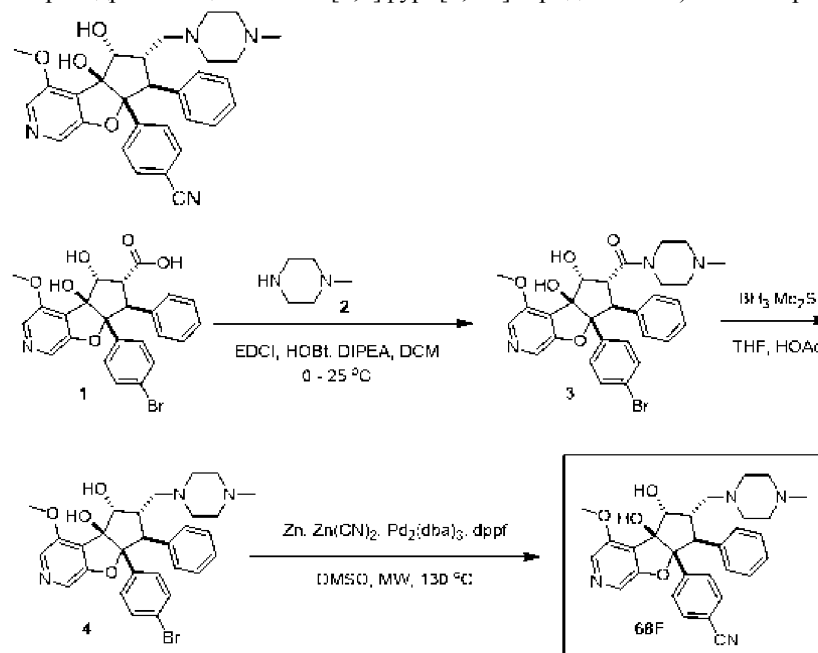
пик 2 (19 мг); MS (ESI) m/z 599,3 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиперазин-1-илметил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 67F).

К раствору трет-бутил-4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)пиперазин-1-карбоксилата (5, 65 мг, 0,11 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) при 25°C добавляли трифторуксусную кислоту (112 мг, 0,65 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. LCMS показала желаемый продукт. Реакционную смесь доводили до pH 7-8 насыщенным бикарбонатом натрия. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 21,2 мм $\pm$ 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ацетонитрил]; В %: 23% - 53%, 12 мин) с получением продукта 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиперазин-1-илметил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 67F). Выход: 20 мг, 36%. $[\alpha]_D -5,430^\circ$ (с 0,08, $CHCl_3$); R_t 3,515 мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 499,2 $[M+1]^+$; ВЭЖХ: 97,40%;

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,07-7,06 (м, 2H), 7,02-6,88 (м, 3H), 5,74 (ушир., 1H), 5,15 (ушир., 1H), 4,50 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,35-3,27 (м, 1H), 2,72-2,70 (м, 4H), 2,70-2,68 (м, 2H), 2,26-2,23 (м, 2H), 2,06 (дд, $J=12,4$ Гц, 2,0 Гц, 1H).

Пример 68. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 68F)



Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил) (4-метилпиперазин-1-ил)метанона (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,50 г, 5,02 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (1,92 г, 10,03 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (1,36 г, 10,03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,95 г, 15,05 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли 1-метилпиперазин (2, 553 мг, 5,52 ммоль, 0,61 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 11,5 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл $\pm$ 3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (дихлорметан/метанол=от 20:1 до 10:1) с получением гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,60 г, 89%; MS (ESI) m/z 580,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,11-7,01 (м, 4H), 6,99-6,89 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 5,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,68 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,47 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=13,6 Гц, 5,2 Гц, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,72-3,62 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,44-2,31 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,16-2,06 (м, 1H).

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (3, 2,60 г, 4,48 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C добавляли комплекс боран-диметилсульфид (10M, 4,48 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Смесь гасили уксусной кислотой (9 мл) и затем перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали и добавляли воду (20 мл). Смесь промывали метил-трет-бутиловым эфиром (30 мл $\pm$ 3). Водный слой подщелачивали до pH 8 насыщенным бикарбонатом натрия, экстрагировали этилацетатом (50 мл $\pm$ 3). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,00 г, 79%; MS (ESI) m/z 566,0 [M+1]⁺;

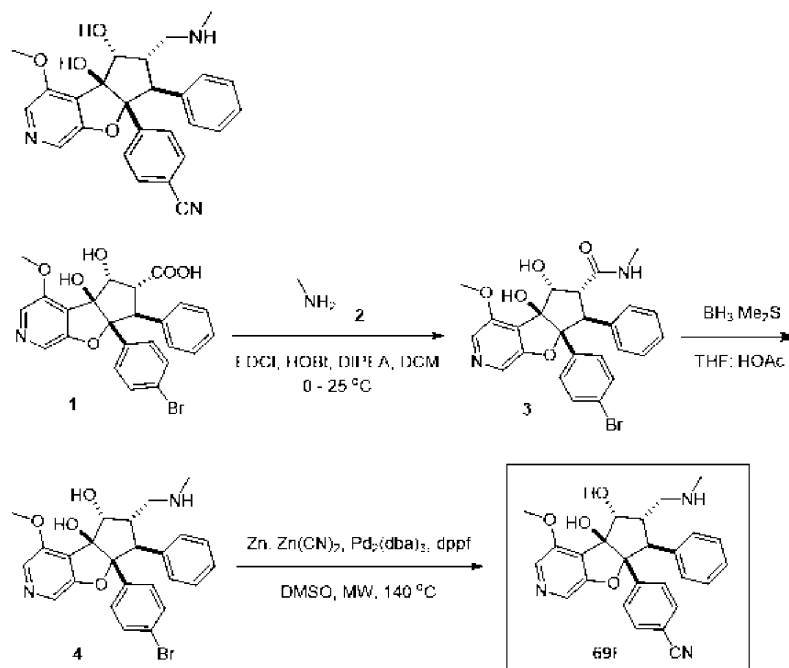
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,14-7,06 (м, 4H), 7,03-6,97 (м, 3H), 6,53 (с, 1H), 5,62 (с, 1H), 4,48 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,74 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,62-2,55 (м, 2H), 2,46-2,26 (м, 6H), 2,19 (с, 3H), 2,08-2,04 (м, 1H).

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 68F).

Раствор гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 500 мг, 0,88 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (49 мг, 0,088 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладия(0) (81 мг, 0,088 ммоль), порошка цинка (58 мг, 0,88 ммоль), цианида цинка (518 мг, 4,41 ммоль) в диметилсульфоксиде (6 мл) перемешивали в атмосфере азота в микроволновой печи (150 Psi, 40 Вт) при 130°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат очищали хроматографией на колонке (дихлорметан/метанол=от 100:1 до 10:1) с получением продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250x50 мм x 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ацетонитрил]; В %: 23%-48%, 30 мин, 87% мин) с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 68F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 142 мг, 31%; MS (ESI) m/z 513,2 [M+1]⁺; % ВЭЖХ: 100;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08-7,05 (м, 2H), 7,04-6,96 (м, 3H), 5,73 (с, 1H), 5,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,24-3,21 (м, 1H), 2,65-2,55 (м, 2H), 2,48-2,21 (м, 6H), 2,18 (с, 3H), 2,10-2,05 (м, 1H).

Пример 69. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(метиламино)метил-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 69F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,00 г, 4,01 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (1,54 г, 8,03 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (1,08 г, 8,03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,07 г, 16,05 ммоль, 2,8 мл), смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли гексаметиленetetрамин (453,66 мг, 4,82 ммоль, 33% в метаноле) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала, что был обнаружен желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водой (60 мл $\pm$ 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (дихлорметан/метанол=20:1), получая продукт гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,86 г, 72%-й выход; MS (ESI) m/z 511,0 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(метиламино)метил-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3, 1,86 г, 3,64 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0°C добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (10M, 3,64 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 2 ч. TLC (дихлорметан/метанол=10:1) показала, что не осталось исходного материала. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой (5 мл) при 0°C и смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и промывали смесью петролейный эфир/этилацетат=2:1 (30 мл) и фильтровали. Осадок после фильтрации разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл $\pm$ 2). Водную фазу доводили до pH 7-8 насыщенным бикарбонатом натрия и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл $\pm$ 3). Объединенную органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением продукта гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(метиламино)метил-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,45 г, 69%; MS (ESI) m/z 497,0 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,24 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,13-7,08 (м, 4H), 7,03-7,01 (м, 3H), 5,68 (с, 1H), 4,59 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,72 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,23-3,17 (м, 3H), 2,81-2,78 (м, 1H), 2,57-2,53 (м, 1H), 2,37 (с, 3H).

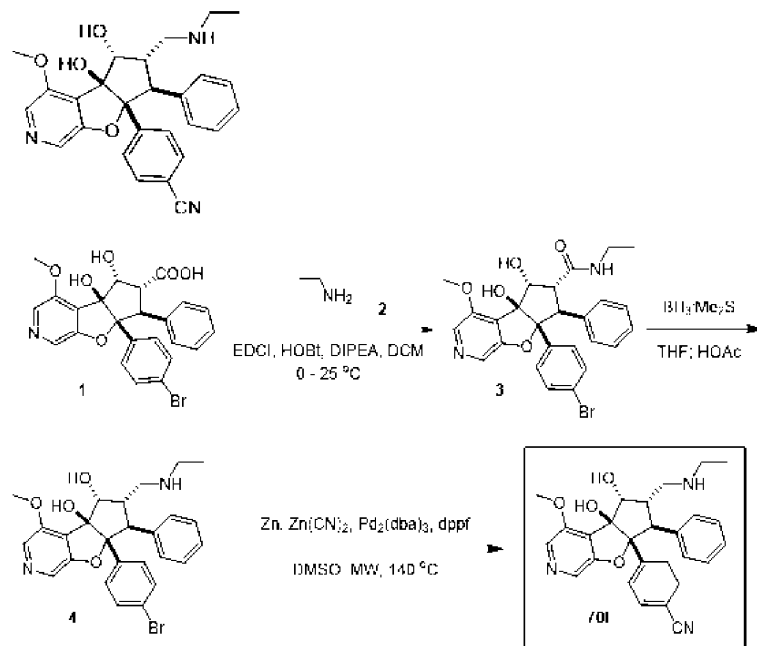
Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(метиламино)метил-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 69F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(метиламино)метил-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 300 мг, 0,60 ммоль) в диметил сульфоксиде (3 мл) при 25°C добавляли цианид цинка (283 мг, 2,41 ммоль), цинк (79 мг, 1,21 ммоль), и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин, добавляли 1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен (67 мг, 0,12 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (110 мг, 0,12 ммоль), смесь перемешивали в микроволновой печи (100 Вт, 140°C, 150 Psi) в течение 2 ч. LCMS показала желаемый продукт. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (дихлорметан/метанол=10:1), проверяя LCMS. Затем сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 250×50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ацетонитрил]; В %: 37% -62%, 30 мин, 69% мин) с получением продукта гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(метиламино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 69F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 99 мг, 37%; MS (ESI) m/z 444,2 [M+1]⁺; ВЭЖХ: 99,81%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,01-6,99 (м, 3H), 5,73 (с, 1H), 4,56 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,82 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,20-3,14 (м, 1H), 2,69-2,66 (м, 1H), 2,27 (с, 3H).

Пример 70. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(этиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)циклогекса-1,3-диен-1-карбонитрил (соед. № 70F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-этил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,00 г, 4,01 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (1,54 г, 8,02 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (1,08 г, 8,02 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,07 г, 16,04 ммоль, 2,8 мл) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли этанамин (217 мг, 4,81 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала, что был обнаружен желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали водой (100 мл ± 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (дихлорметан/метанол=20:1), получая продукт гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-этил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,7 г, 78%; MS (ESI) m/z 525,0 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(этиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-этил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3, 1,70 г, 3,24 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (10M, 3,24 мл) и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 2 ч. TLC (дихлорметан/метанол=10:1) показала, что не осталось исходного материала. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой (5 мл) при 0°C и смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, промывали смесью петролейный эфир/этилацетат=2:1 (30 мл) и фильтровали. Осадок после фильтрации разбавляли водой (30 мл) и экст-

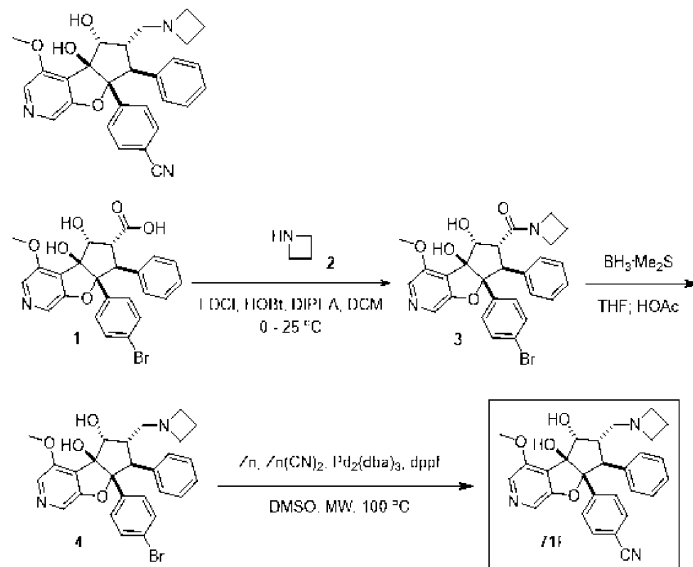
рагировали этилацетатом (10 мл $\pm$ 2). Водный слой доводили до pH 7-8 насыщенным бикарбонатом натрия, экстрагировали этилацетатом (20 мл $\pm$ 3). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением продукта гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(этиламино)метил-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,20 г, 69%; MS (ESI) m/z 511,0 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(этиламино)метил-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)циклогекса-1,3-диен-1-карбонитрила (соед. № 70F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(этиламино)метил-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 500 мг, 0,98 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли цианид цинка (459 мг, 3,91 ммоль), цинк (64 мг, 0,98 ммоль) и реакционную смесь дегазировали азотом в течение 15 мин, добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (54 мг, 0,098 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (56 мг, 0,098 ммоль), смесь перемешивали в микроволновой печи (100 Вт, 140°C, 150 Psi) в течение 2 ч. LCMS показала, что был обнаружен желаемый продукт. Реакционную смесь была фильтрована и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке (дихлорметан/метанол=10:1) с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ (Phenomenex Gemini C18 250 $\pm$ 50 мм $\pm$ 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ацетонитрил]; В %: 37% - 62%, 30 мин, 69%мин) с получением продукта гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(этиламино)метил)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)циклогекса-1,3-диен-1-карбонитрил (соед. № 70F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 174 мг, 38%; MS (ESI) m/z 458,2 $[M+1]^+$; ВЭЖХ: 97,93%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,10-7,05 (м, 2H), 7,01-6,88 (м, 3H), 5,68 (с, 1H), 4,55 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,83 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,17-3,13 (м, 1H), 2,55-2,53 (м, 1H), 2,51-2,50 (м, 1H), 2,49-2,46 (м, 1H), 0,97 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 71. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(азетидин-1-илметил)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 71F)



Синтез гас-азетидин-1-ил-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (3).

Смесь гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 3,00 г, 6,02 ммоль), 1-гидроксибензотриазола (3,25 г, 24,1 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорида (2,31 г, 12,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,56 г, 12,0 ммоль, 2,1 мл) в дихлорметане (40 мл) перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при 25°C в течение 30 мин. Затем добавляли азетидин (844 мг, 9,03 ммоль, гидрохлоридная соль), смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (40 мл), экстрагировали дихлорметаном (40 мл $\pm$ 3). Объединенные экстракты промывали водой (40 мл $\pm$ 2), соевым раствором (40 мл), упаривали в вакууме для получения сырого продукта. Хроматография на колонке (метанол/дихлорметан от 0 до 5%) дала гас-азетидин-1-ил-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанон (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 2,50 г, 7,6%; MS (ESI) m/z 537,0 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08-7,03 (м, 4H), 6,94-6,91 (м, 3H), 5,70 (с, 2H), 5,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,66 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,39-4,35 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,88-3,80 (м, 3H), 2,33-2,19 (м, 2H).

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(азетидин-1-илметил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К смеси гас-азетидин-1-ил-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (3, 1,50 г, 2,79 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) по каплям при 0°C в течение 15 мин добавляли комплекс боран-метилсульфид (10M, 2,8 мл), смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Желаемый продукт может быть обнаружен TLC, и никакого исходного материала не оставалось. Смесь охлаждали до 0°C, гасили по каплям уксусной кислотой (6 мл) и перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч и при 60°C в течение 1 ч. Конечный раствор концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт растворяли в воде (40 мл), экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (40 мл ± 2). Водную фазу доводили до pH 8 бикарбонатом натрия (твердым), экстрагировали этилацетатом (40 мл ± 3). Объединенные экстракты промывали водой (40 мл ± 2), солевым раствором (40 мл), упаривали в вакууме с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(азетидин-1-илметил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,30 г, 88%; MS (ESI+) m/z 525,1 [M+1]⁺,

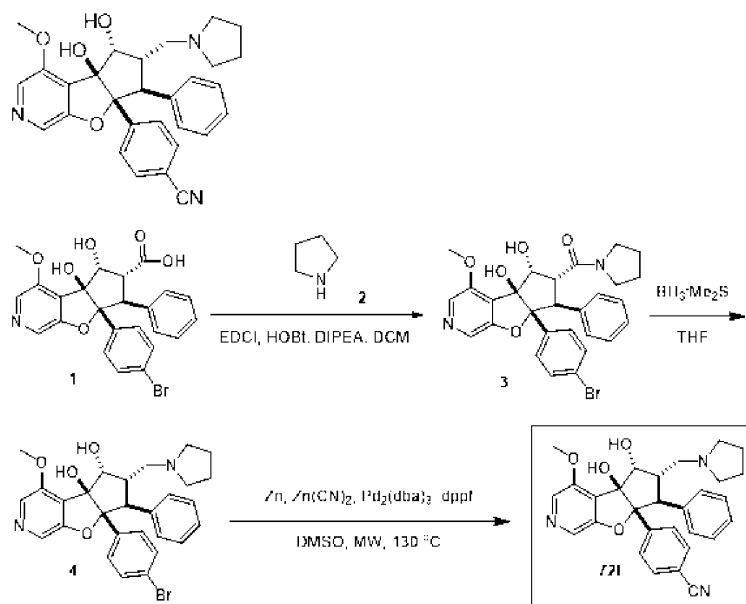
¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,12-7,08 (м, 4H), 7,03-6,96 (м, 3H), 5,60 (с, 1H), 4,46 (д, J = 3,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 4H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,67-2,51 (м, 2H), 1,93-1,88 (м, 2H).

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(азетидин-1-илметил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 71F).

гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(азетидин-1-илметил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (4, 300 мг, 573 мкмоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (64 мг, 114 мкмоль), цинк (38 мг, 573 мкмоль), цианид цинка (673 мг, 5,73 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (105 мг, 115 мкмоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) перемешивали в микроволновой печи (100°C, 140 Вт) в течение 2,5 ч в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть обнаружен LCMS. Смесь непосредственно очищали хроматографией на колонке (метанол/дихлорметан от 0% до 10%) с получением сырого продукта (100 мг в форме коричневого масла). Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×21,2 мм × 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ацетонитрил]; В %: 32%-62%, 12 мин) и лиофилизировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(азетидин-1-илметил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 71F). Выход: 10 мг, 4%; MS (ESI+) m/z 470,2 [M+1]⁺; ВЭЖХ: 100%;

¹H ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,11-7,07 (м, 2H), 7,03-6,99 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 5,66 (ушир., 1H), 4,48 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,82 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,14-3,08 (м, 4H), 2,95-2,85 (м, 1H), 2,70-2,60 (м, 1H), 2,38-2,36 (м, 1H), 1,92 (т, J=6,8 Гц, 2H).

Пример 72. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пирролидин-1-илметил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 72F)



Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(пирролидин-1-ил)метанона (3).

К суспензии гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,00 г, 4,01 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (1,54 г, 8,02 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (1,08 г, 8,02 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,07 г, 16,04 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 25°C добавляли пирролидин (570 мг, 8,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. TLC (дихлорметан/метанол=20/1) показала, что R1 был израсходован. Реакционную суспензию разбавляли водой (80 мл) и дихлорметаном (80 мл). Нерастворимое вещество собирали фильтрацией как продукт в форме твердого вещества белого цвета. Суспензию экстрагировали дихлорметаном (30 мл ± 3) и объединенный органический слой концентрировали с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на колонке (дихлорметан/метанол=2 0/1) с получением продукта гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(пирролидин-1-ил)метанон (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,2 г, 90%; MS (ESI) m/z 551,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(пирролидин-1-илметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К суспензии гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(пирролидин-1-ил)метанона (3, 2,20 г, 3,99 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) по каплям при 25°C добавляли комплекс боран-диметилсульфид (10M, 1,99 мл). Через 10 мин суспензию нагревали при 65°C в течение 3 ч. LCMS показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили добавлением уксусной кислоты (20 мл) по каплям при 25°C и конечный раствор перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли водой (20 мл). Его экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (20 мл ± 2), полученный водный слой нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 9. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл ± 3). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта гас-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(пирролидин-1-илметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,2 г, 51,8%; MS (ESI) m/z 537,1 [M+1]⁺.

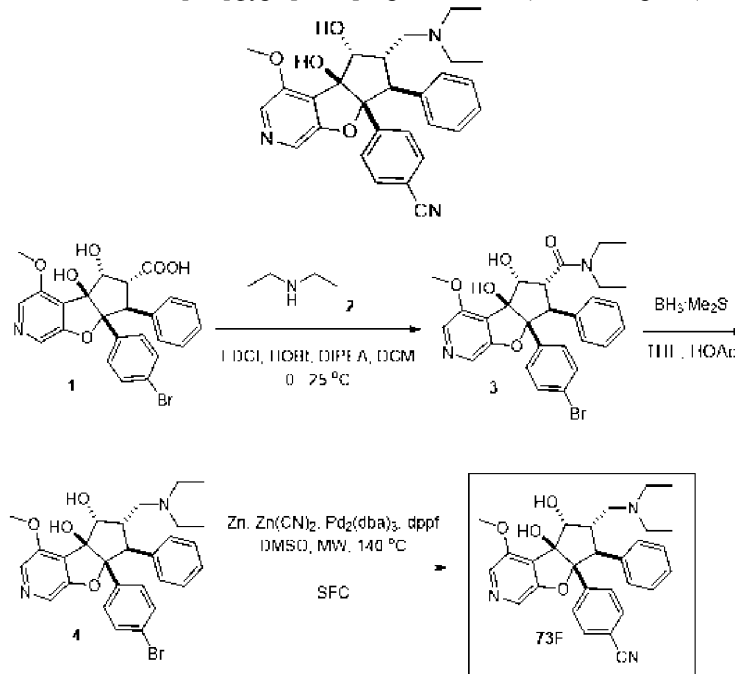
Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пирролидин-1-илметил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 72F).

Раствор гас-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(пирролидин-1-илметил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 500 мг, 930 мкмоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (52 мг, 93 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0)(85 мг, 93 мкмоль), порошка цинка (61 мг, 930 мкмоль), цианида цинка (546 мг, 4,65 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) перемешивали в атмосфере азота в микроволновой печи (150 Psi, 40 Вт) при 140°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат очищали хроматографией на колонке (дихлорметан:метанол=от 100:1 до 10:1) с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пирролидин-1-илметил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 72F) в форме твердого вещества розового цвета. Выход: 199 мг, 44%; MS (ESI) m/z 484,2 [M+1]⁺; ВЭЖХ:

95,065%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,52 (ушир., 1H), 8,10 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,15-7,03 (м, 5H), 5,92 (с, 1H), 5,36 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,72 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 3,70-3,59 (м, 1H), 3,54-3,42 (м, 1H), 3,17-3,04 (м, 2H), 2,95-2,86 (м, 1H), 2,10-1,88 (м, 4H).

Пример 73. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диэтиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 73F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N,N-диэтил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,50 г, 3,01 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (1,15 г, 6,02 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (813 мг, 6,02 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,33 г, 18,06 ммоль, 3,15 мл), смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли N-этилэтанамин (495 мг, 4,51 ммоль, гидрохлорид), смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала, что был обнаружен желаемый продукт. Реакционную смесь промывали водой (30 мл $\pm$ 3). Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (дихлорметан:метанол=20:1), получая продукт гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N,N-диэтил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,00 г, выход 54,82%; MS (ESI) m/z 555,1 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(диэтиламино)метил-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N,N-диэтил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3, 1,00 г, 1,81 ммоль), растворенного в тетрагидрофуране (10 мл), при 0°C добавляли раствор комплекса боран-диметилсульфид (10 моль/л, 1,81 мл), смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин. Затем смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 2 ч. LCMS показала, что не было никакого исходного материала. Реакционную смесь гасили уксусной кислотой (3 мл) при 0°C, смесь нагревали с обратным холодильником при 60°C в течение 1 ч. LCMS показала, что был обнаружен желаемый продукт. Реакционную смесь концентрировали и остаток промывали смесью петролейный эфир:этилацетат=2:1 (30 мл) и фильтровали. Осадок после фильтрации разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл $\pm$ 2). Водный слой доводили до pH 7-8 насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом (20 мл $\pm$ 3). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(диэтиламино)метил-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 620 мг, 56,35%; MS (ESI) m/z 539,1 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диэтиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7a-

тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 73F).

Смесь гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(диэтиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 30 мг, 55,6 мкмоль), порошка цинка (4 мг, 55,6 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (5 мг, 5,56 мкмоль), бис(дифенилфосфино)ферроцена (3 мг, 5,56 мкмоль) и цианида цинка (65 мг, 556 мкмоль) в диметилсульфоксиде (1 мл) перемешивали при 130°C в атмосфере азота в микроволновой печи (150 Psi, 40 Вт) в течение 1 ч. Реакционную смесь непосредственно очищали хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол=20:1-10:1) с получением продукта, который разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ (AD - 3S_5_40_3.0 мл Колонка: Chiralpak AD - 3100±4,6 мм I.D, 3 мкм. Подвижная фаза: 40% этанола (0,05% DEA) при скорости потока CO₂: 3,0 мл/мин. AD - 3S_4_5_40_3 мл; колонка: Chiralpak AD - 3100±4,6 мм I.D, 3 мкм. Подвижная фаза: изопропанол (0,05% DEA) в CO₂ от 5 до 40%. Скорость потока: 3 мл/мин. Длина волны: 220 нм) с получением двух энантиомеров. Эти два энантиомера затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C₁₈ 250±21,2 мм ± 5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ацетонитрил]; В %: 41% - 71%, 12 мин) с получением двух чистых продуктов 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диэтиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 73F);

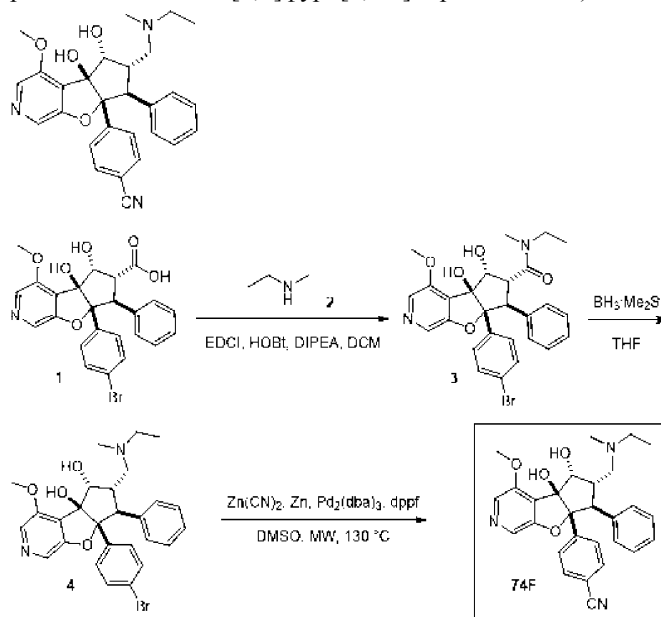
пик 1 (соед. № 73, 1,1 мг), выход: 4,07%; [α]_D -13,228° (с 0,08, CHCl₃), R_f=0,562 мин, э.и. =100%; MS (ESI) m/z 486,2 [M+1]⁺; ВЭЖХ: 99,90%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,02-6,99 (м, 3H), 5,71 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,50 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,84 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,20-3,16 (м, 1H), 2,62-2,52 (м, 3H), 2,49-2,44 (м, 2H), 2,30-2,25 (м, 1H), 0,94 (т, J=7,2 Гц, 6H);

пик 2 (соед. № 73, 2,2 мг), выход: 8,15%; [α]_D +10,096° (с 0,08, CHCl₃), +3,039° (с 0,08, метанол), R_f=1,317 мин, э.и. =99,72%; MS (ESI) m/z 486,2 [M+1]⁺; ВЭЖХ: 100%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ : 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,02-6,99 (м, 3H), 5,73 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,84 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,31-3,25 (м, 1H), 2,62-2,58 (м, 3H), 2,49-2,44 (м, 2H), 2,30-2,25 (м, 1H), 0,94 (т, J=7,2 Гц, 6H).

Пример 74. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((этил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 74F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-этил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоамида (3).

К смеси гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 3,00 г, 6,02 ммоль) в дихлорметане (45 мл) добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (2,31 г, 12,04 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (1,63 г, 12,04 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,33 г, 18,06 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем добавляли N-метилэтанамин (427 мг, 7,22 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водой (20 мл ± 2). Органический слой высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол=от 50:1 до 10:1) с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-этил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-

метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 2,70 г, 83,15%; MS (ESI) m/z 539,0 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,22-7,20 (м, 2H), 7,08-7,05 (м, 4H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,89-6,57 (м, 2H), 5,69 (с, 1H), 5,11-5,08 (м, 1H), 4,75-4,71 (м, 1H), 4,49-4,41 (м, 1H), 4,16-4,11 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,70-3,56 (м, 1H), 3,26-3,23 (м, 4H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 1H), 0,95 (т, J=7, 2 Гц, 2H).

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-((этил(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-этил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3, 2,70 г, 5,01 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли комплекс боран-диметилсульфид (10M, 5,0 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем нагревали с обратным холодильником при 65°C в течение 2 ч. TLC (дихлорметан:метанол=10:1) показала, что исходный материал потреблялся полностью. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили уксусной кислотой (10 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (80 мл), промывали метил-трет-бутиловым эфиром (40 мл ± 2). Водную фазу доводили до pH 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали этилацетатом (50 мл ± 3). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-((этил(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,20 г, 61%; MS (ESI) m/z: 527,0 [M+1]⁺;

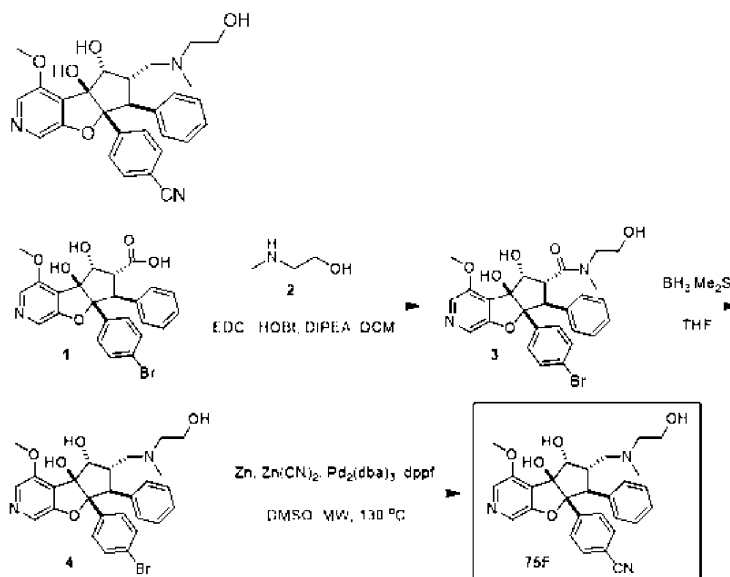
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,02 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,22-7,20 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 4H), 7,00-6,98 (м, 3H), 5,63 (с, 1H), 4,49 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,75 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,50-2,49 (м, 1H), 2,49-2,47 (м, 1H), 2,35-2,25 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,15-2,05 (м, 1H), 0,95 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((этил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 74F).

Смесь гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-((этил(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 500 мг, 951,6 мкмоль), трис(дипалладия)дипалладия (87 мг, 95,16 мкмоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (53 мг, 95,16 мкмоль), цинка (62 мг, 951,6 мкмоль), цианида цинка (447 мг, 3,81 ммоль) забирали в микро-волновую пробирку в диметил сульфоксиде (5 мл) в атмосфере азота при 25°C. После добавления закрытую пробирку нагревали при 130°C в течение 2 ч в микроволновой печи (40 Вт, 20 бар). Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол=от 20:1 до 10:1) с получением сырого продукта, который очищали растиранием из метанола (5 мл) с получением чистого продукта гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((этил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 74F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 138 мг, 30,5%; MS (ESI) m/z 472,2 [M+1]⁺; ВЭЖХ: 99,23%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08-7,05 (м, 2H), 7,02-7,00 (м, 3H), 5,73 (с, 1H), 5,17 (с ушир. , 1H), 4,50 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,82 (д, J=14,0 Гц, 1H), 2,60-2,57 (м, 1H), 2,49-2,47 (м, 1H), 2,31-2,30 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,12-2,11 (м, 1H), 0,97 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Пример 75. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 75F)



Синтез *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (3).

К суспензии *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,00 г, 4,01 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (1,54 г, 8,02 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (1,08 г, 8,02 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,07 г, 16,04 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 25°C добавляли 2-(метиламино)этанол (602 мг, 8,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 14 ч. TLC (дихлорметан/метанол=20/1) показала, что исходный материал потреблялся. Реакционную суспензию разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали дихлорметаном (40 мл ± 3). Объединенный органический слой концентрировали с получением остатка. Объединенный остаток очищали хроматографией на колонке (дихлорметан/метанол=10/1) с получением *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,5 г, сырой продукт; MS (ESI) *m/z* 555,0 [M+1]⁺.

Синтез *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К суспензии *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (3, 2,00 г, 3,60 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) по каплям при 25°C добавляли комплекс борандиметилсульфид (10M, 1,80 мл). Через 10 мин суспензию нагревали при 65°C в течение 2 ч. TLC (дихлорметан/метанол=10/1) показала завершение реакции. Реакционную смесь гасили добавлением уксусной кислоты (20 мл) при 25°C по каплям и затем раствор перемешивали при 65°C в течение 1 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли дихлорметаном (40 мл) и затем нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 9. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,8 г, сырой продукт; MS (ESI) *m/z* 541,1 [M+1]⁺.

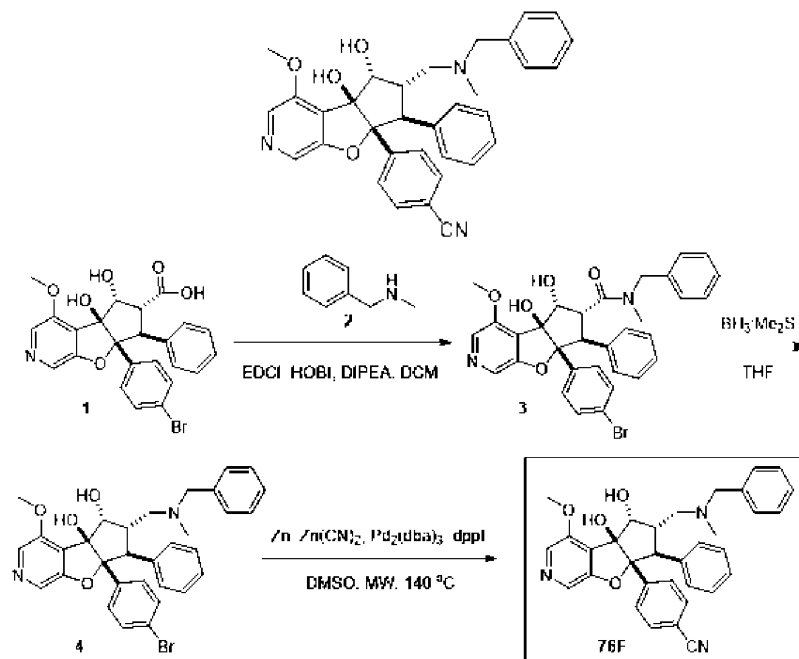
Синтез *rac*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 75F).

Смесь *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 450 мг, 831 мкмоль), цианида цинка (390 мг, 3,32 ммоль), цинка (54 мг, 831 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (76 мг, 83 мкмоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (46 мг, 83 мкмоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) перемешивали при 130°C в течение 1,5 ч в атмосфере азота при микроволновом облучении. Реакцию осуществляли с 2 партиями параллельно и обрабатывали вместе. LCMS показала завершение реакции, и желаемый продукт был главным пиком. Реакционную смесь выливали на силикагель в колонке и элюировали дихлорметаном ~ дихлорметан/метанол=10/1 (0,1% аммиака) с получением сырого продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phe-

porapex Gemini 150×25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) ацетонитрил]; В %: 33%-63%, 10 мин) с получением чистого продукта гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5] фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 75F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 205 мг, 25%; MS (ESI) m/z 541,1 [M+1]⁺; ВЭЖХ: 99,08%;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,09-6,99 (м, 5H), 5,72 (с, 1H), 5,06 (ушир., 1H), 4,54 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (с, J=14,0 Гц, 1H), 3,48-3,44 (м, 2H), 3,27-3,19 (м, 1H), 2,60-2,53 (м, 2H), 2,31-2,27 (м, 4H), 2,14 (дд, J=12,4, 3,2 Гц, 1H).

Пример 76. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((бензил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 76F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-бензил-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,5 г, 5,02 ммоль) в дихлорметане (25 мл) при 0°C добавляли цианамид гидрохлорид (1,92 г, 10,04 ммоль), гидроксибензотриазол (1,36 г, 10,04 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,60 г, 20,08 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем добавляли 1-фенилэтанамина (607,9 мг, 5,02 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. LCMS показала, что был обнаружен желаемый продукт. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл) и промывали водой (100 мл ± 3). Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением продукта гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-бензил-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,76 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 601,3 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((бензил(метил)амино)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К суспензии гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-бензил-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3, 2,70 г, 4,49 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) по каплям при 25°C добавляли комплекс боран-диметилсульфид (10M, 3,59 мл). Через 10 мин суспензию нагревали при 65°C в течение 1 ч. TLC (дихлорметан/метанол=10/1) показала завершение реакции.

Реакционную смесь гасили добавлением уксусной кислоты (20 мл) при 25°C по каплям, и затем раствор перемешивали при 65°C в течение 1 часа. Раствор концентрировали при пониженном давлении, и остаток разбавляли водой (60 мл). Суспензию подщелачивали твердым карбонатом натрия до pH=10. Смесь экстрагировали дихлорметаном (60 мл ± 2). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((бензил(метил)амино)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества

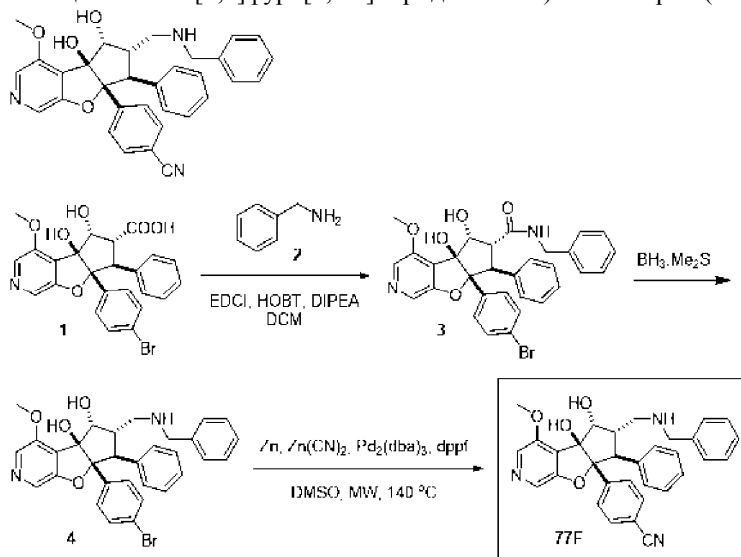
белого цвета. Выход: 2,30 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 587,2 $[M+1]^+$.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((бензил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (Соед. № 76F)

Смесь Рас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((бензил(метил)амино)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 1,0 г, 1,70 ммоль), цианида цинка (800 мг, 6,81 ммоль), цинка (111 мг, 1,70 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (156 мг, 0,17 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (94 мг, 0,17 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) перемешивали при 140°C в течение 1,5 ч в атмосфере азота при микроволновом (140°C, 1,5 ч, 20 бар) облучении. Реакцию проводили на 2 партиях параллельно и обрабатывали вместе. LCMS показала, что желаемый продукт был главным пиком. Реакционную смесь выливали на силикагель в колонке и элюировали дихлорметаном ~ дихлорметан/метанол=10/1 (0,5% аммиака) с получением сырого продукта, который снова очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini 150×25 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ацетонитрил]; В %: 45%-70%, 26 мин; 83%мин) с получением чистого продукта гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((бензил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 76F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 270 мг, 15%; MS (ESI) m/z 534,2 $[M+1]^+$; ВЭЖХ: 99,79%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,06 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36-7,32 (м, 7H), 7,07-6,95 (м, 5H), 5,76 (с, 1H), 5,12 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,79 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,64 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,42 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,27-3,23 (м, 1H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,22-2,19 (м, 4H).

Пример 77. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(бензиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 77F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-бензил-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,50 г, 5,02 ммоль) в дихлорметане (30 мл) при 0°C добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (1,92 г, 10,03 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (1,36 г, 10,03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,95 г, 15,05 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляли фенолметанамин (645,47 мг, 6,02 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 11,5 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (50 мл ± 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке (дихлорметан:метанол=от 20:1 до 10:1) с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-бензил-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,10 г, 71,21%; MS (ESI) m/z 587,0 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,71 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,27-7,18 (м, 5H), 7,15-6,98 (м, 9H), 5,72 (с, 1H), 5,17 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,63 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 4,32 (дд, $J=15,2$ Гц, 6,0 Гц, 1H), 4,20 (дд, $J=15,2$ Гц, 5,2 Гц, 1H), 3,99 (дд, $J=14,4$ Гц, 4,8 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H).

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(бензиламино)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-бензил-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3, 2,10 г, 3,57

ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C добавляли комплекс боран-диметилсульфид (10М, 3,57 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем смесь нагревали до 70°C и перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Смесь гасили уксусной кислотой (9 мл) и затем перемешивали при 70°C в течение 1 ч.

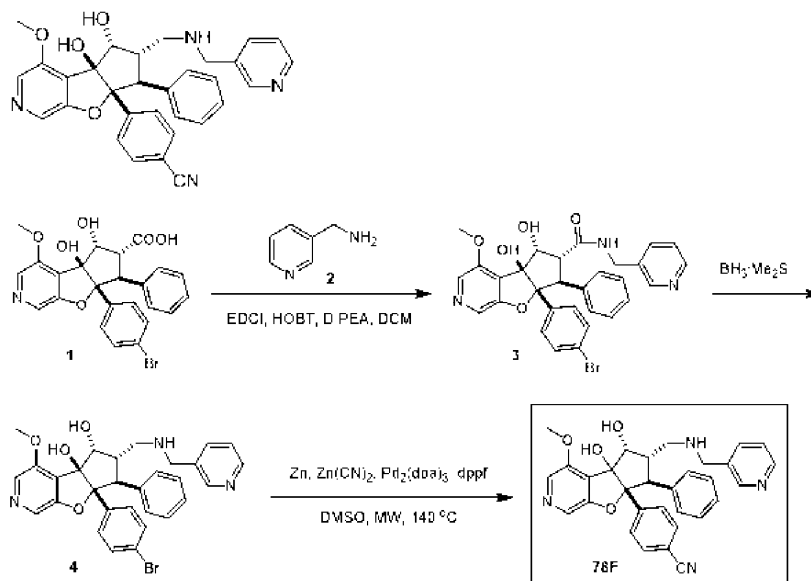
Смесь концентрировали. Добавляли воду (20 мл). Смесь промывали метил-трет-бутиловым эфиром (30 мл ± 3). Водный слой доводили до pH 8 насыщенным бикарбонатом натрия, экстрагировали этилацетатом (50 мл ± 3). Объединенный органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(бензиламино)метил-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,00 г, 48,78%; MS (ESI) m/z 573,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(бензиламино)метил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 77F).

Раствор гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(бензиламино)метил-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 500 мг, 872 мкмоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (48 мг, 87 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (80 мг, 87 мкмоль), порошка цинка (57 мг, 872 мкмоль), цианида цинка (512 мг, 4,36 ммоль) в диметилсульфоксиде (6 мл) перемешивали в атмосфере азота в микроволновой печи (150 Psi, 40 Вт) при 130°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и очищали хроматографией на колонке (дихлорметан:метанол=от 100:1 до 10:1) с получением продукта, который затем очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250×50 мм × 10 мкм; подвижная фаза: [вода (0,05% гидроксида аммония об./об.) - ацетонитрил]; В %: 40%-65%, 26 мин; 73% мин) с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(бензиламино)метил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 77F) в форме твердого вещества серого цвета. Выход: 205 мг, 45,25%; MS (ESI) m/z 520,5 [M+1]⁺; ВЭЖХ: 99,69%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,31-7,25 (м, 4H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,07-6,92 (м, 5H), 5,69 (с, 1H), 5,41 (ушир., 1H), 4,59 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,71-2,63 (м, 1H).

Пример 78. гас-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 78F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-N-(пиридин-3-илметил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (3).

К суспензии гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 5,00 г, 10,03 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид (3,85 г, 20,06 ммоль), гидроксibenзотриазол (2,71 г, 20,06 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (5,19 г, 40,12 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 30 мин, затем 3-пиридилметанамин (1,08 г, 10,03 ммоль) добавляли при 30°C и смесь перемешивали при 30°C в течение 16 ч. Раствор выливали в воду (50 мл) и фильтровали. Осадок после фильтрации промывали дихлорметаном (20 мл ± 3) с получением сырого продукта. Сырой продукт растирали с раствором смеси дихлорметан:метанол=10:1 (30 мл) с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-N-(пиридин-3-илметил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (3) в форме

твёрдого вещества белого цвета. Выход: 4,50 г, 73%; MS (ESI) m/z 588,0 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,71 (т, $J=6$, 0 Гц, 1H), 8,40 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,25-7,22 (м, 3H), 7,08-6,97 (м, 7H), 5,71 (с, 1H), 5,21 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,64 (т, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 4,31-4,25 (м, 2H), 3,98-3,96 (м, 1H), 3,88 (с, 3H).

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

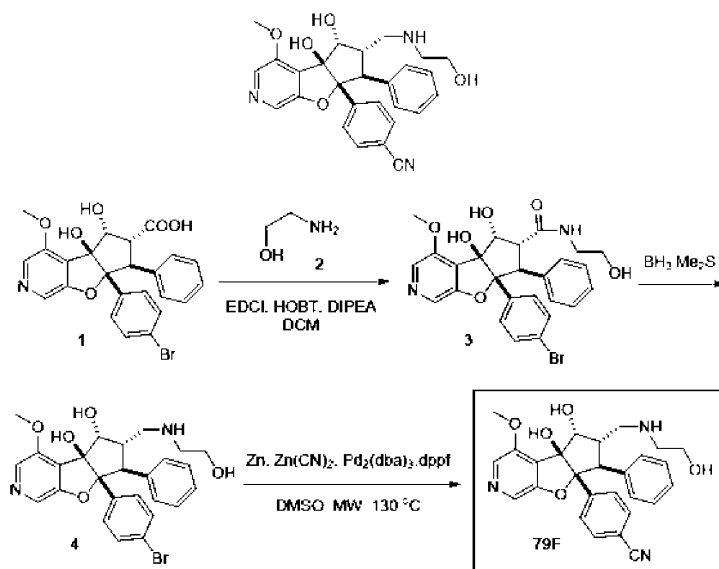
К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-N-(пиридин-3-илметил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (3, 4,50 г, 7,65 ммоль) в тетрагидрофуране при 0°C добавляли комплекс боран-диметилсульфид (10M, 3,64 мл). Раствор перемешивали при 60°C в течение 1 ч, затем гасили уксусной кислотой (3 мл) при 0°C и затем нагревали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и разбавляли водой (100 мл), промывали этилацетатом (50 мл $\pm$ 2). Водную фазу доводили до pH 7-8 насыщенным раствором бикарбоната натрия при 0°C и затем экстрагировали этилацетатом (200 мл $\pm$ 3). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твёрдого вещества белого цвета. Выход: 4,50 г, 99%; MS (ESI) m/z 576,0 $[M+1]^+$.

Синтез гас-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 78F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 1,30 г, 2,26 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли цианид цинка (1,06 г, 9,04 ммоль), цинк (296 мг, 4,52 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (251 мг, 452,0 мкмоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (414 мг, 452,0 мкмоль) под N_2 . Закрытую пробирку нагревали при 130°C в течение 3 ч под микроволновым облучением (40 Вт, 20 бар). Реакционный раствор фильтровали. Фильтрат очищали на колонке (дихлорметан:метанол=50:1) с получением сырого продукта. Сырой продукт далее очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-4-((5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(((пиридин-3-илметил)амино)метил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 78F) в форме твёрдого вещества белого цвета. Выход: 287 мг, 24,3%; MS (ESI) m/z 521,2 $[M+1]^+$; ВЭЖХ: 97,52%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,49 (с, 1H), 8,41 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,05-6,94 (м, 5H), 5,70 (с, 1H), 5,34 (ушир., 1H), 4,59 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,78 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,71-3,68 (м, 2H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,46-2,43 (м, 1H).

Пример 79. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 79F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (3).

К суспензии гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,43 г, 4,88 ммоль) в дихлорметане (30 мл) в атмосфере азота при 0°C добавляли 1-(3-диметиламинопропил)-3-

этилкарбодиимид гидрохлорид (1,87 г, 9,75 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (1,32 г, 9,75 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (3,15 г, 24,38 ммоль). Через 10 мин добавляли 2-аминоэтанол (358 мг, 5,86 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали водой (20 мл $\pm$ 2). Органический слой высушивали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (дихлорметан:метанол=от 50:1 до 10:1) с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,40 г, 52,78%; MS (ESI) m/z 543,0 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,29 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08-6,98 (м, 7H), 5,67 (с, 1H), 5,05 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,66 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,57 (т, J=4,0 Гц, 1H), 4,34 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,33-3,20 (м, 2H), 3,11-3,07 (м, 2H).

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

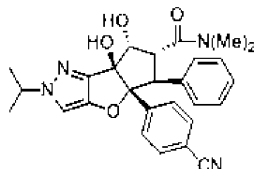
К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидроксиэтил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3, 1,40 г, 2,59 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли комплекс боран-диметилсульфид (10M, 2,6 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и затем нагревали с обратным холодильником при 65°C в течение 2 ч. TLC (дихлорметан:метанол=10:1) показала, что исходный материал был полностью израсходован. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили уксусной кислотой (10 мл). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин и нагревали при 60°C в течение 1 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли водой (80 мл), экстрагировали метил-трет-бутиловым эфиром (40 мл $\pm$ 2). Водную фазу доводили до pH 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагировали этилацетатом (50 мл $\pm$ 3). Объединенный экстракты промывали соевым раствором (40 мл), высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 794 мг, 56,96%; MS (ESI) m/z: 529,1 [M+1]⁺.

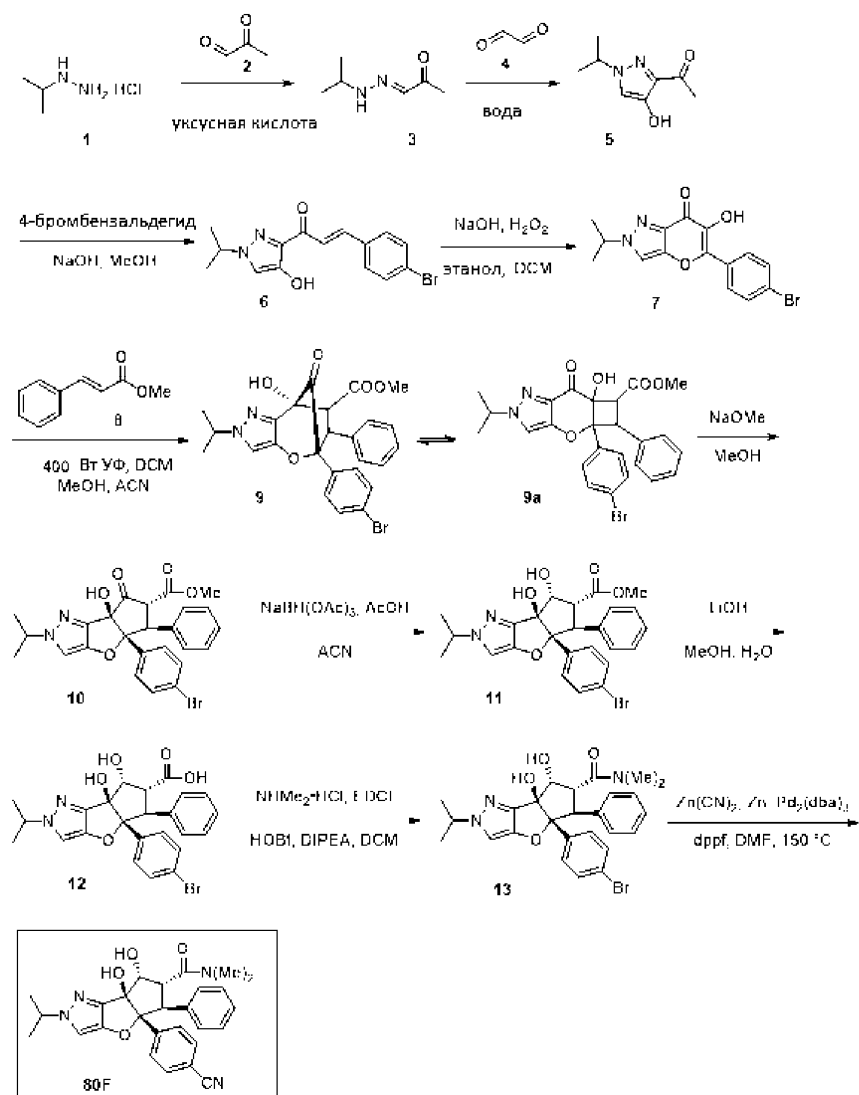
Синтез гас-4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 79F).

Смесь гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 400 мг, 758,4 мкмоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (105 мг, 113,8 мкмоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (63 мг, 113,8 мкмоль), цинка (50 мг, 758,4 мкмоль), цианида цинка (356 мг, 192,6 ммоль) забирали в микро-волновую пробирку в DMSO (4 мл) в атмосфере азота при 25°C. После добавления закрытую пробирку нагревали при 135°C в течение 2,5 ч под микроволновым облучением (40 Вт, 20 бар). Реакционную смесь очищали хроматографией на колонке с силикагелем (дихлорметан:метанол=от 20:1 до 10:1) с получением сырого продукта, который очищали растиранием с метанолом (5 мл) с получением чистого продукта гас-4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 79F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 76 мг, 20,97%; MS (ESI) m/z 474,2 [M+1]⁺; ВЭЖХ: 99,19%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,13-7,04 (м, 4H), 5,88 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,71 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,78 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,70-3,60 (м, 2H), 3,07-2,99 (м, 3H), 2,74-2,67 (м, 1H).

Пример 80. гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксаимид (соед. № 80F)





Синтез (E)-1-(2-изопропилгидразино)пропан-2-она (3).

К раствору изопропилгидразин гидрохлорида (1, 19,5 г, 177 ммоль) в уксусной кислоте (21,2 мл) добавляли при 0°C 2-оксопропаналь (2, 10,2 г, 141 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением (E)-1-(2-изопропилгидразино)пропан-2-она (3) в форме твердого вещества оранжевого цвета. Выход: 13,0 г, 57%; MS (ESI) m/z плохая ионизация.

Синтез 1-(4-гидрокси-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-она (5).

К раствору (E)-1-(2-изопропилгидразино)пропан-2-она (3, 13,1 г, 102 ммоль) в воде глиоксаль (4, 5,93 г, 102 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100-200 меш) с использованием 5%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением 1-(4-гидрокси-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-она (5) в форме светло-желтой жидкости. Выход: 3,5 г, 20%; MS (ESI) m/z 169 [M+1]⁺.

Синтез (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-она (6).

К раствору 1-(4-гидрокси-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)этан-1-она (5, 3,5 г, 20,8 ммоль) в метаноле (17,5 мл) добавляли при комнатной температуре гидроксид натрия (2,5 г, 62,5 ммоль) с последующим добавлением 4-бромбензальдегида (3,8 г, 20,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (E)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-она (6) в форме твердого вещества.

желтого цвета. Выход: 6,5 г, 93%; MS (ESI) m/z 333 [M-1]⁻.

Синтез 5-(4-бромфенил)-6-гидрокси-2-изопропилпирано[3,2-с]пиразол-7(2H)-она (7).

К раствору (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-1-изопропил-1H-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-она (6, 5,0 г, 14,97 ммоль) в этаноле (50 мл) и дихлорметане (50 мл) добавляли 10%-й водный раствор гидроксида натрия (41 мл, 104,3 ммоль) с последующим добавлением пероксида водорода (11,8 мл, 104,3 ммоль, 3 0%) при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали 6М хлорида водорода до pH ~7, дихлорметан отгоняли. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 5-(4-бромфенил)-6-гидрокси-2-изопропилпирано[3,2-с]пиразол-7(2H)-он (7) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 3,50 г, 67%; MS (ESI) m/z 347,24 [M-1]⁻.

Синтез гас-метил-(6S,7S,8R)-5-(4-бромфенил)-8-гидрокси-2-изопропил-9-оксо-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2H-5,8-метанооксепино[3,2-с]пиразол-7-карбоксилата (9&9a).

Раствор 5-(4-бромфенил)-6-гидрокси-2-изопропилпирано[3,2-с]пиразол-7(2H)-она (7, 4,1 г, 11,78 ммоль) и метилциннамата (8, 19,0 г, 117,8 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 12 ч 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт очищали Combi-flash (40 г, колонка RediSep) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(6S,7S,8R)-5-(4-бромфенил)-8-гидрокси-2-изопропил-9-оксо-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2H-5,8-метанооксепино[3,2-с]пиразол-7-карбоксилата (9&9a). Выход: 4,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-бромфенил)-7a-гидрокси-2-изопропил-7-оксо-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (10).

Сырой гас-метил-(6S,7S,8R)-5-(4-бромфенил)-8-гидрокси-2-изопропил-9-оксо-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2H-5,8-метанооксепино[3,2-с]пиразол-7-карбоксилат (9a, 4,0 г) суспендировали в метаноле (100 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 40 мл), нагревали смесь до 80°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли смесь раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-бромфенил)-7a-гидрокси-2-изопропил-7-оксо-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (10). Выход: 4,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (11).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (10,0 г, 47,05 ммоль), гас-метил-(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-бромфенил)-7a-гидрокси-2-изопропил-7-оксо-5-фенил-2,4a, 5,6,7, 7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (10, 4,0 г, 7,84 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли уксусную кислоту (4,7 мл, 78,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (40 г, колонка RediSep) с использованием 2%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (11) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 1,0 г, 25%; MS (ESI) m/z 511,51 [M-1]⁻.

Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R, 7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоновой кислоты (12).

К раствору гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (11, 1,0 г, 2,0 ммоль) в смеси метанол:вода (3:1, 16 мл) добавляли гидроксид лития (0,964 г, 40,16 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения метанол отгоняли, реакцию массу охлаждали до 0°C и подкисляли 1М хлорида водорода до pH ~6. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоновой кислоты (12) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,9 г, 93%; MS (ESI) m/z 497,23 [M-1]⁻.

Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (13).

К раствору гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоновой кислоты (12, 0,9 г, 1,807 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли при 0°C 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (1,0 г, 5,42 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,732 г, 9,03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,9 мл, 10,85 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,734 г, 9,03 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. После завершения реак-

ционную массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 15%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (13) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,6 г, 63%; MS (ESI) m/z 526,36 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианопенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 80F).

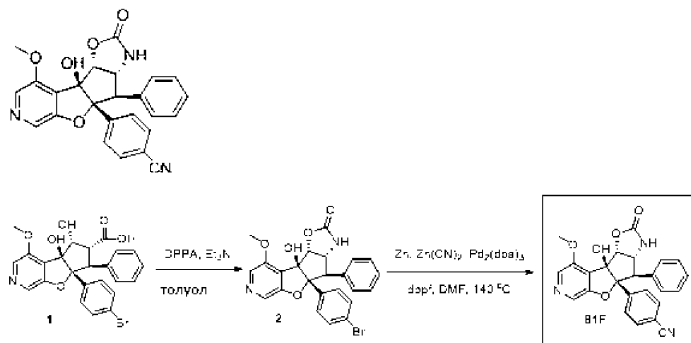
К раствору гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-изопропил-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (13, 0,4 г, 0,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) цианид цинка (0,267 г, 2,28 ммоль) и цинк (0,006 г, 0,09 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,009 г, 0,015 ммоль) и трис(дибензил-иденацетон)дипалладий (0,021 г, 0,022 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 4 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4,0 г, колонка RediSep) с использованием 3%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Соединение повторно очищали ВЭЖХ. Желаемые фракции концентрировали с получением Рас-

(4aR,5S,6R,7R, 7aS) -4 a- (4-цианопенил) -7, 7a-дигидрокси-2-изопропил-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида

(Соед. № 80F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,100 г, 28%. MS (ESI) m/z 473,48 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 99,74%,

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,52 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,33 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,02-6,94 (м, 3H), 6,81 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 5,63 (с уш.р., 1H), 4,81 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,43-4,39 (м, 2H), 4,09 (дд, $J=7,3$ Гц, 13,3 Гц 1H), 3,21 (с, 3H), 2,73 (с, 3H), 1,44-1,41 (м, 6H).

Пример 81. 4-((3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-гидрокси-9-метокси-2-оксо-4-фенил-2,3,3a,4,9b,9c-гексагидро-4aH-оксазоло[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4a-ил)бензонитрил (соед. № 81F)



Синтез гас-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-бромфенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-оксазоло[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-2-она (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,500 г, 1,00 ммоль) в толуоле (10 мл) в атмосфере азота добавляли молекулярное сито (0,125 г), дифенилфосфорил азид (0,36 г, 1,30 ммоль) и триэтиламин (0,152 г, 1,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре и затем нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-бромфенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-оксазоло [4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-2-она (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,450 г, 90%; MS (ESI) m/z 493,23 $[M-1]^-$.

Синтез 4-((3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-9b-гидрокси-9-метокси-2-оксо-4-фенил-2,3,3a,4,9b,9c-гексагидро-4aH-оксазоло[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4a-ил)бензонитрила (соед. № 81F).

К раствору гас-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-бромфенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-оксазоло[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5] фуоро[2,3-с]пиридин-2-она (2, 0,45 г, 0,910 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,64 г, 5,46 ммоль) и цинковую пыль (0,007 г,

0,109 ммоль) добавляли при комнатной температуре, реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,010 г, 0,0182 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,025 г, 0,0273 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 2 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-4% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-([3aR,4R,4aR,9bS,9cR]-9b-гидрокси-9-метокси-2-оксо-4-фенил-2,3,3a,4,9b,9c-гексагидро-4aH-оксазоло[4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,165 г, 41%-й (рацемический) m/z 442,15 $[M+1]^+$. Энантиомеры разделяли с помощью хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IC (4,6±250 мм, 5 мкм)], н-гексан/этанол=40/60 (об./об.).

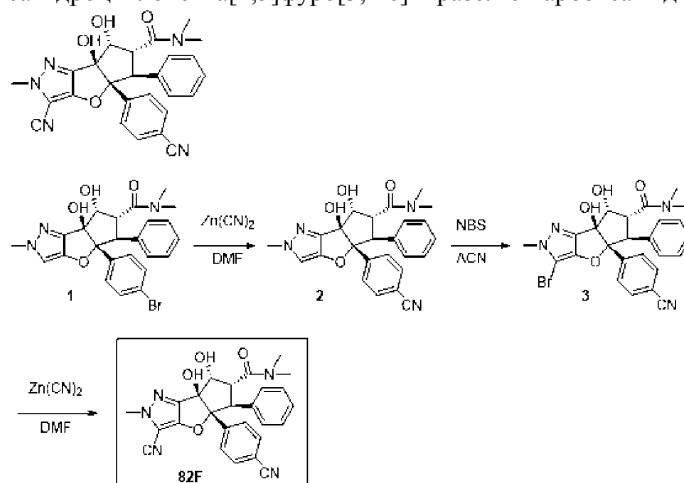
Пик 1 (соед. № 81F, 85 мг), $[\alpha]_D$ -54,7° (с 0,25, CHCl₃), R_t =4,510 мин, э.и.: 99,28%, MS (ESI); m/z 442,15 $[M+1]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,44 Гц, 2H), 7,31 (д, J=8,44 Гц, 2H), 7,14-7,10 (м, 3H), 7,00-6,98 (м, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,43 (д, J=8,28 Гц, 1H), 4,99 (т, J=9,74 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,50 (д, J=10,88 Гц, 1H).

Пик 2 (72 мг), $[\alpha]_D$ +69,6° (с 0,398, CHCl₃), R_t =8,676 мин, э.и.: 99,68%; MS (ESI) m/z 442,15 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,44 Гц, 2H), 7,31 (д, J=8,44 Гц, 2H), 7,15-7,11 (м, 3H), 7,00-6,98 (м, 2H), 6,12 (с, 1H), 5,43 (д, J=8,36 Гц, 1H), 4,99 (т, J=9,74 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,50 (д, J=10,84 Гц, 1H).

Пример 82. гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-циано-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамид (соед. № 82F)



Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамид (2).

К раствору гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамид (1, 0,30 г, 0,603 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,423 г, 0,362 ммоль) и цинковую пыль (0,0047 г, 0,0724 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,0068 г, 0,0120 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,0165 г, 0,0181 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 8 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой.

Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамид (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,180 г, 67%; MS (ESI) m/z 445,42 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-бром-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамид (3).

К раствору гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамид (2, 0,170 г, 0,382 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли бром N-сукцинимид (0,081 г, 0,458 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали хо-

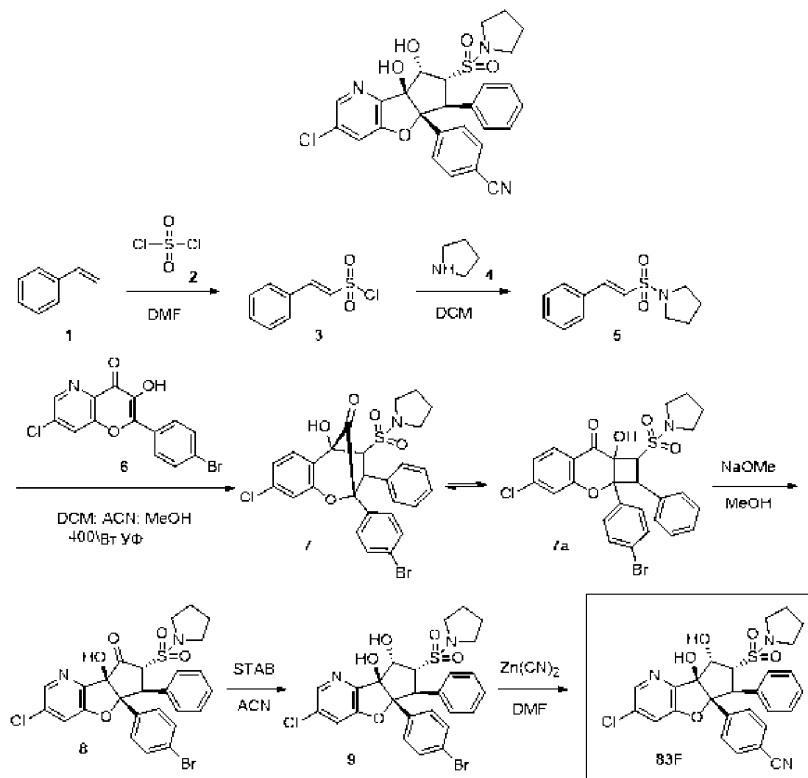
лодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-4% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-бром-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,10 г, 50%; MS (ESI) m/z 523,14 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-циано-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 82F).

К раствору гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-бром-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (3, 0,10 г, 0,191 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) цианид цинка (0,134 г, 1,14 ммоль) и цинковую пыль (0,0014 г, 0,0229 ммоль) добавляли при комнатной температуре, реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,0021 г, 0,00383 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,005 г, 0,00574 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 7 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ, получая гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-3-циано-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N,2-триметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 82F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,007 г, 7%; MS (ESI) m/z 470,24 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,55 (д, $J=7,64$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,08-6,96 (м, 3H), 6,83 (д, $J=7,12$ Гц, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,69 (с ушир., 1H), 4,81 (д, $J=7,04$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=13,28$ Гц, 1H), 4,20-4,11 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

Пример 83. 4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илсульфонил)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 83F)



Синтез (E)-2-фенилэтен-1-сульфонил хлорида (3).

Сульфурил дихлорид (2, 77,70 мл, 960,1 ммоль) добавляли по каплям к безводному диметилформамиду (80 мл) при 0°C в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли стирол (1, 50,0 г, 478,4 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. После завершения смесь гасили ледяной водой (1000 мл), осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (E)-2-фенилэтен-1-сульфонилхлорида (3) в форме твердого вещества светло-коричневого цвета. Выход: 60,0 г сырого продукта.

Синтез (E)-1-(стирилсульфонил)пирролидина (5).

К раствору пирролидина (4, 23,2 г, 326,6 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0°C триэтиламин (113,6 мл, 816,8 ммоль) и раствор (Е)-2-фенилэтен-1-сульфонилхлорида (355,0 г, 272,2 ммоль) в дихлорметане добавляли по каплям в течение 15 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном (500 мл) и водой (250 мл). Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 20%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением (Е)-1-(стирилсульфонил)пирролидина (5) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 37,0 г, 64,0%; MS (ESI) m/z 238,19 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-8-хлор-5-гидрокси-3-фенил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[б]оксепин-10-он (7).

Раствор 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[3,2-б]пиридин-4-она (6, 4,0 г, 11,4 ммоль) и (Е)-1-(стирилсульфонил)пирролидина (5, 27,0 г, 113,4 ммоль) в дихлорметане (150 мл), ацетонитриле (150 мл) и метаноле (150 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 72 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-8-хлор-5-гидрокси-3-фенил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[б]оксепин-10-она (7) в форме твердого вещества желто-коричневого цвета. Выход: 4,2 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 587,08 $[M-1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илсульфонил)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8-она (8).

Сырое соединение гас-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-8-хлор-5-гидрокси-3-фенил-4-(пирролидин-1-илсульфонил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанобензо[б]оксепин-10-он (7, 4,0 г, 6,8 ммоль) суспендировали в метаноле (100 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырую смесь разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илсульфонил)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8-она (8) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 4,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пирролидин-1-илсульфонил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8,8a-диола (9).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (8,65 г, 40,8 ммоль), гас-[5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илсульфонил)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8-она (8, 4,0 г, 6,80 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) добавляли уксусную кислоту (4,08 мл, 68,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 1-5% метанола в дихлорметане в качестве элюентов. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пирролидин-1-илсульфонил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8,8a-диола (9) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,4 г, 10,0%; MS (ESI) m/z 591,27 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илсульфонил)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5-ил)бензонитрила (соед. № 83F).

К раствору гас-[5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пирролидин-1-илсульфонил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8,8a-диола (9, 0,35 г, 0,593 ммоль) в N,N-диметилформамиде (7,0 мл) цианид цинка (0,105 г, 0,889 ммоль) и цинковую пыль (0,004 г, 0,059 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,043 г, 0,059 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,004 г, 0,0177 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 135°C в течение 4 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илсульфонил)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,1 г, (рацемиче-

ский) 31%. Энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ [Chiralpak IC (4,6±250) мм, 5 мкл] Н-гексан/ЕtОН=50/50 (об./об.).

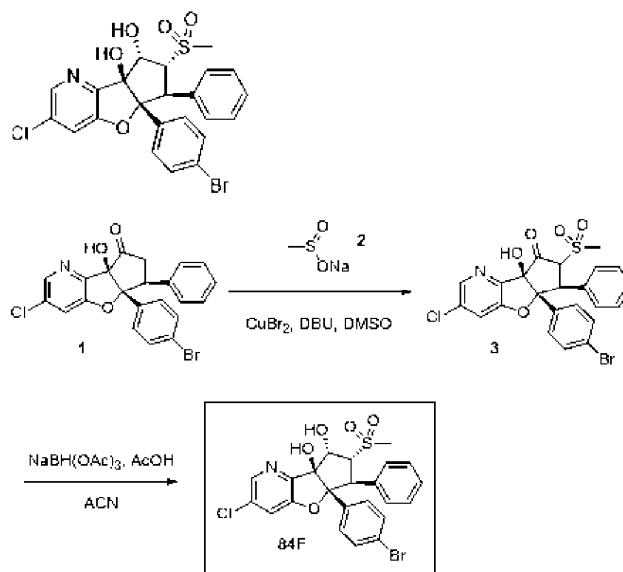
Пик 1 (22 мг), $[\alpha]_D^{+118,0^\circ}$ (с 0,44, CHCl_3), $R_f=9,946$ мин, э.и.: 99,8%; MS (ESI) m/z 538,14 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,20 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 7,49 (с ушир., 4H), 7,14 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,04 (м, 3H), 6,44 (с, 1H), 5,93 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,93 (дд, $J=13,58$ Гц, 4,06 Гц, 1H), 4,67 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,11 (с ушир., 2H), 2,66 (с ушир., 2H), 1,60 (м, 4H).

Пик 2 (соед. № 83F, 19 мг), $[\alpha]_D -120,9^\circ$ (с 0,4, CHCl_3), $R_f=13,664$ мин, э.и.: 99,9%; MS (ESI) m/z 538,14 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,20 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,92$ Гц, 1H), 7,49 (м, 4H), 7,14 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,04 (м, 3H), 6,44 (с, 1H), 5,93 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,93 (дд, $J=13,58$ Гц, 4,06 Гц, 1H), 4,67 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,11 (с ушир., 2H), 2,66 (с ушир., 2H), 1,60 (м, 4H).

Пример 84. гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 84F)



Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (3).

К раствору 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ена (3,0 мл, 19,7 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) бромид меди(II) (51 мг, 0,23 ммоль) добавляли при комнатной температуре в присутствии воздуха. гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-он (1, 1,5 г, 3,2 ммоль) и метансульфинат натрия (2, 3,36 г, 32,0 ммоль) в диметилсульфоксиде (10,0 мл) добавляли по каплям к вышеупомянутой реакционной смеси при комнатной температуре в присутствии воздуха. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения (проверенного MS) реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-он (3) в форме полутвердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,5 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 532 $[\text{M}-1]^+$.

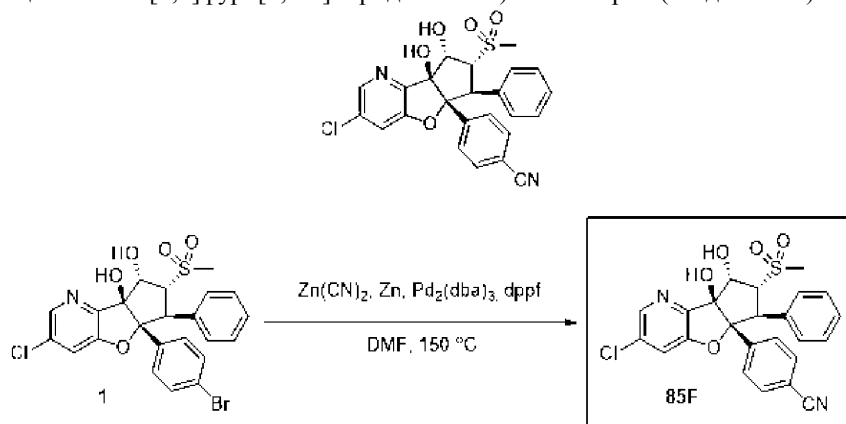
Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 84F).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (1,19 г, 5,62 ммоль) и гас-[5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (3, 0,5 г, 0,938 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли уксусную кислоту (0,562 мл, 9,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 60%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 84F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 70 мг, 14%. MS (ESI) m/z 536,08 $[\text{M}+1]^+$; СВЭЖХ 99,8%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,7$ Гц, 2H),

7,19-7,16 (м, 4H), 7,08-7,01 (м, 3H), 6,33 (с ушир., 1H), 6,20 (с ушир., 1H), 4,83 (дд, J=4,0, 13,5 Гц, 1H), 4,77 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,56 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2, 84 (с, 3H).

Пример 85. гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-7-(метилсульфонил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 85F)



Синтез гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-7-(метилсульфонил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 85F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8а-диола (1, 0,13 г, 0,242 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) цианид цинка (0,033 г, 0,291 ммоль) и цинк (0,0016 г, 0,024 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,013 г, 0,024 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,006 г, 0,007 ммоль), и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт, содержащий моноциано и дициано соединения, очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-7-(метилсульфонил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 84 мг, 45%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak ID (4,6±250) мм] с использованием 0,1% DEA в смеси н-гексан/EtOH=70/30 (об./об.) в качестве подвижной фазы.

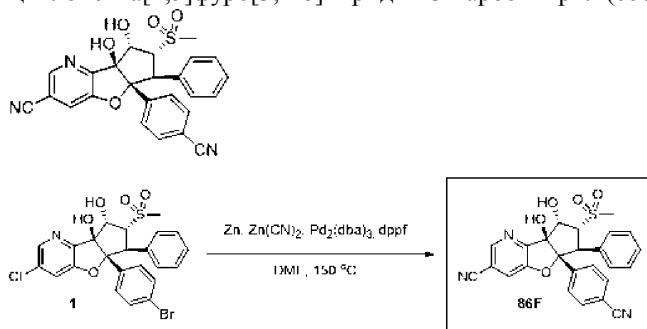
Пик 1 (30 мг); $[\alpha]_D +48,5^\circ$ (с 0,25, CHCl₃); $R_t=11,3$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 483,08 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,70%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ : 8,22 (д, J=7,92 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,18 (д, J=6,48 Гц, 2H), 7,07-7,00 (м, 3H), 6,45 (с, 1H), 6, 26 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,94 (дд, J=4,0, 13,8 Гц, 1H), 4,78 (т, J=6,2 Гц, 1H), 4,61 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H).

Пик 2 (соед. № 85F, 33,0 мг); $[\alpha]_D -46,6^\circ$ (с 0,30, CHCl₃); $R_t=17,2$ мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 483,08 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,35%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ : 8,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,18 (д, J=6, 6 Гц 2H), 7,07-7,00 (м, 3H), 6,45 (с, 1H), 6,26 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,94 (дд, J=4,0 Гц, 13,6 Гц, 1H), 4,78 (т, J=4,52 Гц, 1H), 4,62 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,86 (с, 3H).

Пример 86. (5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 86F)



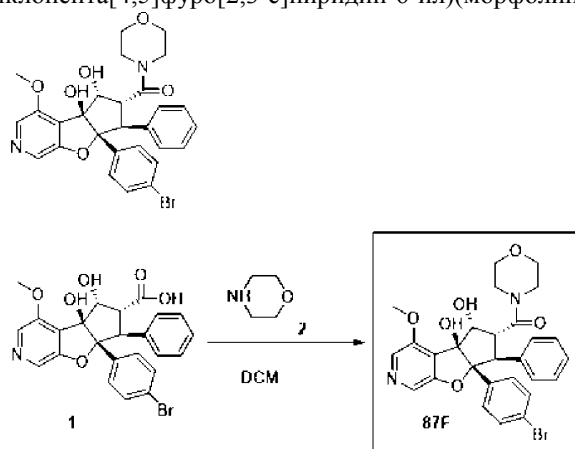
Синтез (5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 86F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,6,7,8-

тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (1, 0,13 г, 0,242 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) цианид цинка (0,033 г, 0,291 ммоль) и цинк (0,0016 г, 0,024 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,013 г, 0,024 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,006 г, 0,007 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 150°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт, содержащий моноциано и дициано соединения, очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-7-(метилсульфонил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 86) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 15 мг, 20%; MS (ESI) m/z 474,11 [M+1]⁺; СВЭЖХ 99,1%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,66 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,20 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,07-7,02 (м, 3H), 6,66 (с, 1H), 6,38 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,99 (дд, J=3,7 Гц, 13,8 Гц, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,65 (д, J=13,7 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H).

Пример 87. гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-c]пиридин-6-ил)(морфолино) метанон (соед. № 87F)

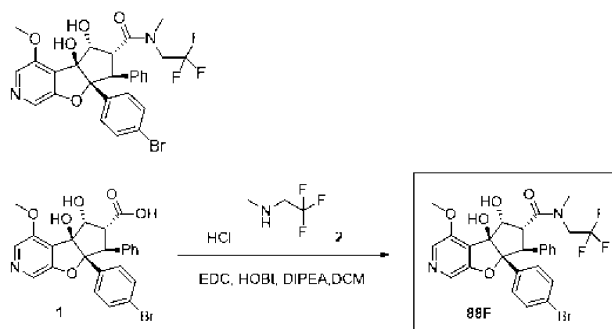


Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-c]пиридин-6-ил) (морфолино)метанона (соед. № 87F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-c]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,07 г, 0,1404 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,080 г, 0,4214 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,056 г, 0,4214 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,126 г, 0,9832 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Морфолин (2, 0,006 г, 0,7023 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-c]пиридин-6-ил)(морфолино)метанона (соед. № 87F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,04 г, 51%; MS (ESI) m/z 567,22 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,56 Гц, 2H), 7,09-6,96 (м, 5H), 6,92 (д, J=7,36, 2H), 5,68 (с, 1H), 5,20 (д, J=5,48 Гц, 1H), 4,69 (с ушир., 1H), 4,45 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,88 (с ушир., 4H), 3,76-3,69 (м, 4H), 3,59 (с ушир., 1H), 3,45-3,42 (м, 2H), 3,11 (с ушир., 1H).

Пример 88. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-c]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 88F)

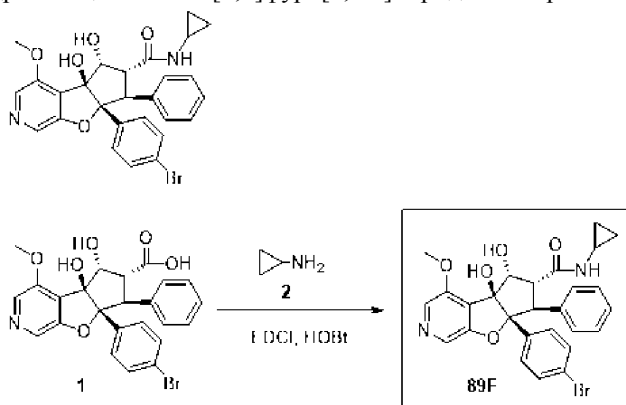


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 88F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,4 г, 0,8 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли при 0°C 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,37 г, 2,4 ммоль), гидроксибензотриазол (0,32 г, 2,4 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,9 мл, 4,8 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 2,2,2-трифтор-N-метилэтан-1-амингидрохлорид (0,39 г, 3,0 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4,0 г, колонка RediSep) с использованием 3%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Полученный сырой продукт подвергали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 88F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 12 мг, 2,5%; MS (ESI) m/z 593,23 $[M+1]^+$ СВЭЖХ: 99,79%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,22 (д, $J=12,2$ Гц, 2H), 7,14-7,03 (м, 4H), 6,97 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 6,92-6,85 (м, 2H), 5,76 (с, 1H), 5,23 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,81 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 4,31-4,23 (м, 2H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,42 (с, 3H).

Пример 89. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-циклопропил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 89F)



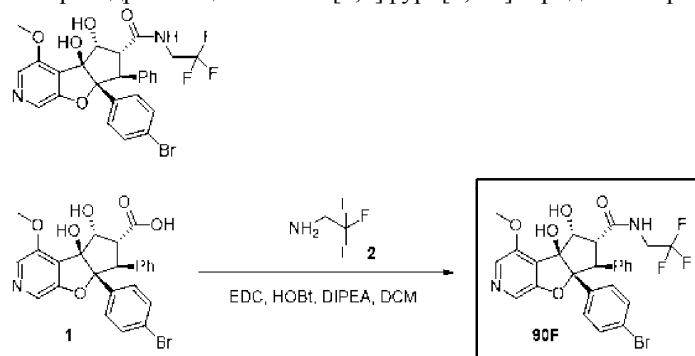
Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-циклопропил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 89F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,50 г, 3,01 ммоль) в дихлорметане (40 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (1,73 г, 9,05 ммоль), гидроксибензотриазол (1,38 г, 9,05 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,72 г, 21,12 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Циклопропиламин (2, 0,861 г, 15,09 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-циклопропил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 89F) в форме

твердого вещества белого цвета. Выход: 1,3 г, 86% мс (ESI) m/z 537,2 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,28 (д, $J=4,08$ Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,22 (д, $J=8,56$ Гц, 2H), 7,08-6,95 (м, 7H), 5,65 (с, 1H), 5,08 (д, $J=4,16$ Гц, 1H), 4,54 (т, $J=4,18$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (дд, $J=14,16$ Гц, 6,16 Гц, 1H), 2,55 (д, $J=3,8$ Гц, 1H), 0,55 (д, $J=6,64$ Гц, 2H), 0,43-0,40 (м, 1H), 0,28-0,26 (м, 1H).

Пример 90. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуру[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 90F)

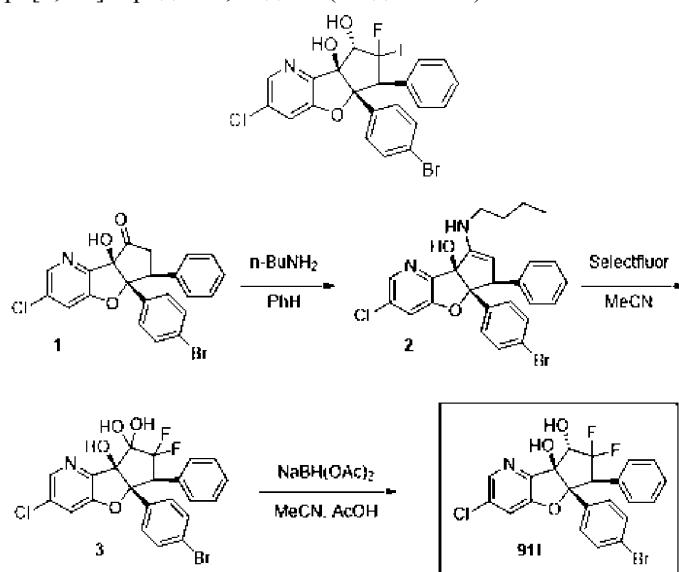


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуру[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 90F).

К раствору (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуру[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,5 г, 1,0 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли при 0°C 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,47 г, 3,0 ммоль), гидроксибензотриазол (0,40 г, 3,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,9 мл, 5,0 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. 2,2,2-Трифторэтан-1-амин (2, 0,30 г, 3,0 ммоль) добавляли к вышеупомянутому раствору и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г колонка RediSep) с использованием 3%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Сырое соединение подвергали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуру[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 90F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 217 мг, 40%; MS (ESI) m/z 579,21 $[M+1]^+$, СВЭЖХ: 99,29%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,78 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,23 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,06-7,02 (м, 4H), 6,98 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,94 (д, $J=7,4$ Гц, 2H), 5,67 (с, 1H), 5,08 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 3,96 (дд, $J=4,8$ Гц, 14,2 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,80 (м, 1H).

Пример 91. гас-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(бутиламино)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуру[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 91F)



Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-8-(бутиламино)-3-хлор-6-фенил-5a,6-дигидро-8aH-циклопента[4,5]фуру[3,2-b]пиридин-8a-ола (2).

К раствору гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-она (1, 0,50 г, 1,09 ммоль) в бензоле (5,0 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,01 мл, кат.) с последующим добавлением н-бутиламина (0,12 г, 1,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C. После завершения смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой отделяли и промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-8-(бутиламино)-3-хлор-6-фенил-5a,6-дигидро-8aH-циклопента[4,5]фууро [3,2-b]пиридин-8a-ол (2) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,6 г, 64%; MS (ESI) m/z 511,29 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7,7-дифтор-6-фенил-6,7-дигидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a(5aH)-триола (3).

К раствору гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-8-(бутиламино)-3-хлор-6-фенил-5a,6-дигидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8a-ола (2, 0,6 г, 1,1 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0°C добавляли в одной части selectfluor (0,83 г, 2,3 ммоль), затем сульфат натрия (0,6 г). Реакционную массу перемешивали в течение 12 ч при 70°C. После завершения смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл).

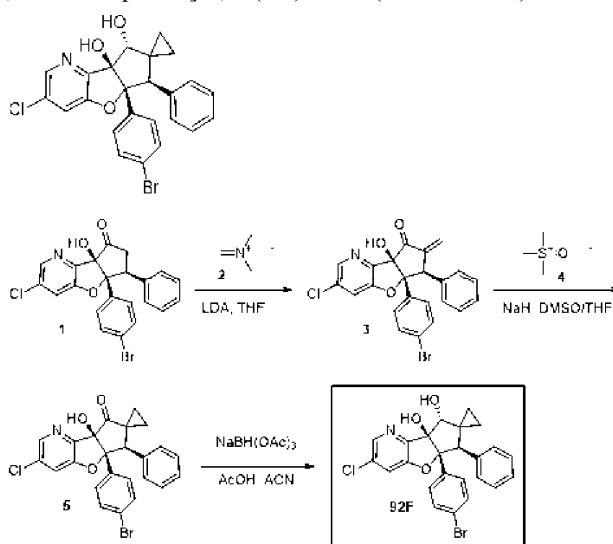
Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7,7-дифтор-6-фенил-6,7-дигидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a(5aH)-триола (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,37 г сырого продукта MS (ESI) m/z 509,95 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7,7-дифтор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 91F).

К раствору гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7,7-дифтор-6-фенил-6,7-дигидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a(5aH)-триола (3, 0,2 г, 0,407 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и уксусной кислоте (0,5 мл, 8,14 ммоль) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,51 г, 2,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением Рас-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7,7-дифтор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 91F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 3 мг, 1,5%; MS (ESI) m/z 494,34 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,26 (д, J=2 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,19 (м, 7H), 6,57 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,57 (м, 1H), 4,42 (м, 1H).

Пример 92. гас-(5aR,6R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6-дигидроспиро[циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7,1'-циклопропан]-8,8a(8H)-диол (соед. № 92F)



Синтез гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-метилден-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8E-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-она (3).

Раствор гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-она (1, 0,150 г, 0,32 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) охлаждали до 0°C и добавляли диизопропиламид лития (2,0М в THF) (0,48 мл, 0,96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 мин. Затем добавляли N-метил-N-метилметанаминий йодид (2, 0,207 г, 1,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экст-

рагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой полученный продукт очищали хроматографией на колонке с использованием силикагеля (100-200 меш) и 0-10% этилацетата в гексане с получением гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-метилден-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (3) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,075 г, 49%; MS (ESI) m/z 467,90 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,8a-дигидроспиро[циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7,1'-циклопропан]-8(6H)-она (5).

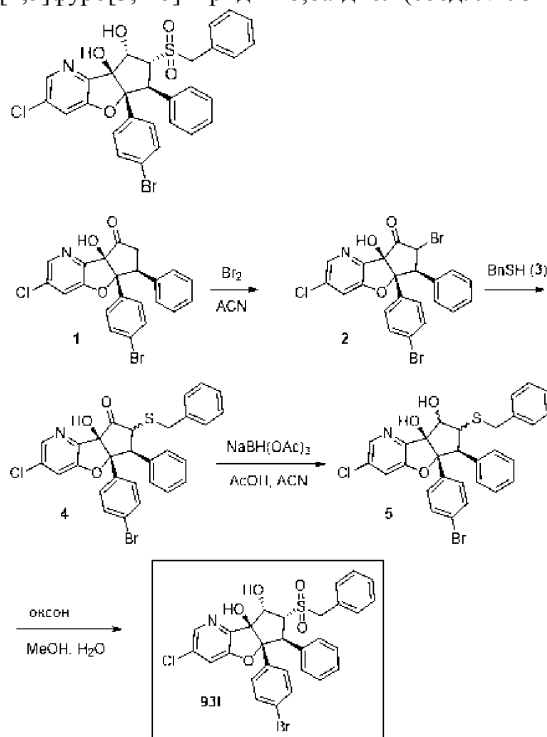
К раствору гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-метилден-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (3, 0,200 г, 0,42 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли гидрид натрия (0,016 г, 0,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Раствор триметилсульфоксоний йодида (4, 0,092 г, 0,42 ммоль) в DMSO:THF (1:1) (2 мл) затем добавляли при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,8a-дигидроспиро[циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7,1'-циклопропан]-8(6H)-она (5) в форме твердого липкого вещества светло-коричневого цвета, которое непосредственно использовали для следующей реакции без очистки. Выход: 0,180 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 481,93 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6-дигидроспиро[циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7,1'-циклопропанов]-8,8a(8H)-диола (соед. № 92F).

К раствору гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,8a-дигидроспиро[циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7,1'-циклопропан]-8(6H)-она (5, 0,180 г, 0,37 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (0,22 мл, 3,7 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,470 г, 2,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-(5aR,6R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6-дигидроспиро[циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7,1'-циклопропан]-8,8a(8H)-диола (соед. № 92F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,035 г, 19,4%; MS (ESI) m/z 484,43 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,14-7,07 (м, 3H), 7,01 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,92 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,03 (с, 1H), 5,17 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,84 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,43 (с, 1H), 0,56-0,49 (м, 2H), 0,36-0,29 (м, 1H), 0,13-0,06 (м, 1H).

Пример 93. гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(бензилсульфонил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 93F)



Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-7-бром-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетра-

гидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-она (2).

Бром (0,24 мл, 4,7 ммоль) добавляли к раствору гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-она (1, 2,0 г, 4,3 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при 0°C. Реакционной смеси затем давали дойти до комнатной температуры и перемешивали в течение 40 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали хроматографией на колонке с использованием силикагеля (100-200 меш) и 0-30% этилацетата в гексане с получением гас-(5aR,6S,8aR)-7-бром-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-она (2) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,7 г, 73,9%; MS (ESI) *m/z* 532,13 [M-I]⁻.

Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-7-(бензилтио)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-она (4).

Раствор гас-(5aR,6S,8aR)-7-бром-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-она (2, 0,200 г, 0,37 ммоль) в бензилмеркаптани (3, 1 мл) нагревали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали с получением гас-(5aR,6S,8aR)-7-(бензилтио)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-она (4) в форме желтой вязкой жидкости, которую непосредственно использовали для следующей реакции без очистки. Выход: 0,200 г, сырой продукт; MS (ESI) *m/z* 578,03 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,8aS)-7-(бензилтио)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8,8a-диола (5).

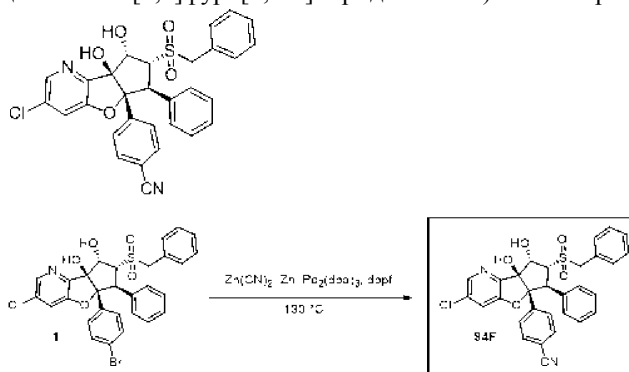
К раствору гас-(5aR,6S,8aR)-7-(бензилтио)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8-она (4, 0,350 г, 0,6 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (0,72 мл, 12,0 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (1,5 г, 7,2 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали хроматографией на колонке с использованием силикагеля (100-200 меш) и 0-30% этилацетата в гексане с получением гас-(5aR,6S,8aS)-7-(бензилтио)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8,8a-диола (5) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,150 г, сырой продукт; MS (ESI) *m/z* 580,03 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(бензилсульфонил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8,8a-диола (соед. № 93F).

К раствору гас-[5aR,6S,8aS)-7-(бензилтио)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8,8a-диола (5, 0,210 г, 0,36 ммоль) в метаноле (5 мл) при 0°C добавляли раствор оксона (0,274 г, 1,8 ммоль) в воде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали хроматографией на колонке с использованием силикагеля (100-200 меш) и 0-50% этилацетата в гексане с получением смеси, которую очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-[5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(бензилсульфонил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-8,8a-диола (соед. № 93F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,026 г, 11,8%; MS (ESI) *m/z* 612,12 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,32-7,31 (м, 3H), 7,28-7,25 (м, 2H), 7,20 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,17-7,12 (м, 4H), 7,10-7,05 (м, 3H), 6,4 (с ушир., 2H), 4,94-4,87 (м, 2H), 4,64 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,38 (д, J=13,0 Гц, 1H) и 4,30 (д, J=12,9 Гц, 1H).

Пример 94. гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(бензилсульфонил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 94F)

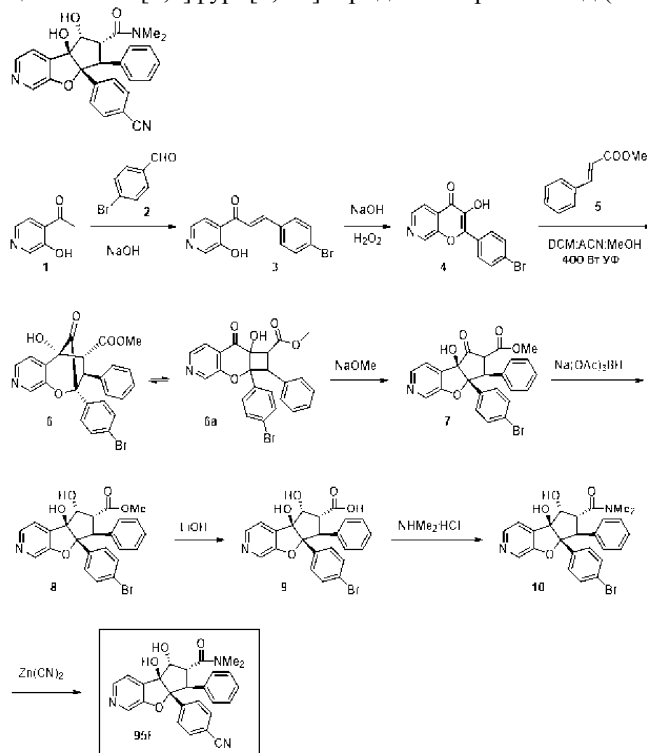


Синтез гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(бензилсульфонил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 94F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(бензилсульфонил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (1, 0,018 г, 0,029 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) цианид цинка (0,020 г, 0,176 ммоль) и цинковую пыль (0,0002 г, 0,0034 ммоль) добавляли при комнатной температуре, реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,0003 г, 0,000058 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,0008 г, 0,00008 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 3 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-7-(бензилсульфонил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 94F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,008 г, 50%; MS (ESI) m/z 559,2 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,25 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,33-7,31 (м, 3H), 7,19 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,15-7,13 (м, 2H), 7,08-7,03 (м, 3H), 6,49 (с, 1H), 6,39 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 5,04 (дд, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,91 (т, $J=6$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,40 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,32 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Пример 95. (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-c]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 95F)



Синтез (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидроксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(3-гидроксипиридин-4-ил)этан-1-она (1, 3,0 г, 21,89 ммоль) и 4-бромбензальдегида (2, 4,05 г, 21,89 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли гидроксид натрия (2,62 г, 65,67 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, н-пентаном и высушивали под вакуумом с получением (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидроксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 6,0 г, 90,0%; MS (ESI) m/z 304,18 $[M+1]^+$.

Синтез 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4H-пирано[2,3-c]пиридин-4-она (4).

К раствору (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидроксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (3, 6,0 г, 19,72 ммоль) в этаноле (120 мл) при 0°C добавляли гидроксид натрия (5,52 г, 138,0 ммоль) с последующим добавлением 30% водного раствора пероксида водорода (15,65 мл, 138,0 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при 60°C. После завершения реакционную массу охлаждали и нейтрализовали добавлением 6M хлорида водорода до pH ~7. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали холодным этанолом, пентаном и высушивали под вакуумом, получая 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4H-пирано[2,3-c]пиридин-4-он (4) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 3,2 г, 51%; MS (ESI) m/z 316, 16 $[M-1]^-$.

Синтез гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6).

Раствор 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4, 3,5 г, 11,0 ммоль) и метилциннамата (5, 17,84 г, 110,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 24 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 5%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 4,0 г, 77%; MS (ESI) m/z 510,05 $[M+31]^+$.

Синтез гас-метил-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7).

Раствор гас-метил-[2S,3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6, 4,0 г, 8,33 ммоль) суспендировали в метаноле (40 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (4,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 3,0 г, 75%; MS (ESI) m/z 480,04 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8).

Раствор гас-метил-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7, 3,0 г, 6,24 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) охлаждали при 0°C, добавляли уксусную кислоту (3,74 г, 62,40 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (13,54 г, 6,24 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 1,5 г, 50,0%; MS (ESI) m/z 482,31 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9).

К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8, 1,0 г, 2,07 ммоль) в метаноле, тетрагидрофуране и воде (2:1:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (0,497 г, 20,7 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь концентрировали и охлаждали до 0°C и подкисляли 1M соляной кислотой до pH ~2-3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,75 г, 77%; MS (ESI) m/z 468,25 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (10).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9, 0,75 г, 1,59 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,742 г, 4,78 ммоль), гидроксибензотриазол (0,732 г, 4,78 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,71 мл, 9,57 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,650 г, 7,9 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (10) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,50 г, 64%; MS (ESI) m/z 495,11 $[M+1]^+$.

Синтез (4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-

тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 95F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (10, 0,200 г, 0,40 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4,0 мл) цианид цинка (0,285 г, 2,42 ммоль) и цинк (0,0031 г, 0,048 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,006 г, 0,008 ммоль) и трис(дибензил-иденацетон)дипалладий (0,008 г, 0,012 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,11 г, 62%.

(Рацемическая смесь); MS (ESI) m/z 442,36 $[M+1]^+$; энантимеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6±250) мм, 5 мкм].

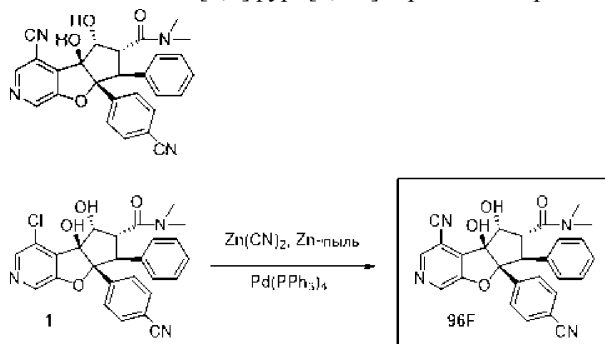
Пик 1 (соед. № 95F, 24 мг), $[\alpha]_D -125,4^\circ$ (с 0,23, $CHCl_3$), $R_f=4,356$ мин, э.и. >99%.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,48 (с, 1H), 8,24 (д, J=4,76 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,52 Гц, 2H), 7,47 (д, J=5,00 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,48 Гц, 2H), 7,05 (м, 3H), 6,8 (д, J=7,08 Гц, 2H) 5,91 (с, 1H), 5,74 (д, J=6,08 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,04 Гц, 1H), 4,31 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=7,56 Гц, J=7,60 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,73 (с, 3H);

пик 2 (24 мг), $[\alpha]_D +122,3^\circ$ (с 0,264, $CHCl_3$), $R_f=14,114$ мин, э.и. >99%.

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,48 (с, 1H), 8,24 (д, J=4,76 Гц, 1H), 7,57 (д, J=8,52 Гц, 2H), 7,47 (д, J=5,00 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,48 Гц, 2H), 7,05 (м, 3H), 6,8 (д, J=7,08 Гц, 2H), 5,91 (с, 1H), 5,74 (д, J=6,00 Гц, 1H), 4,94 (т, J=7,08 Гц, 1H), 4,31 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=7,60, 7,48 Гц, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Пример 96. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-циано-7а-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 96F)

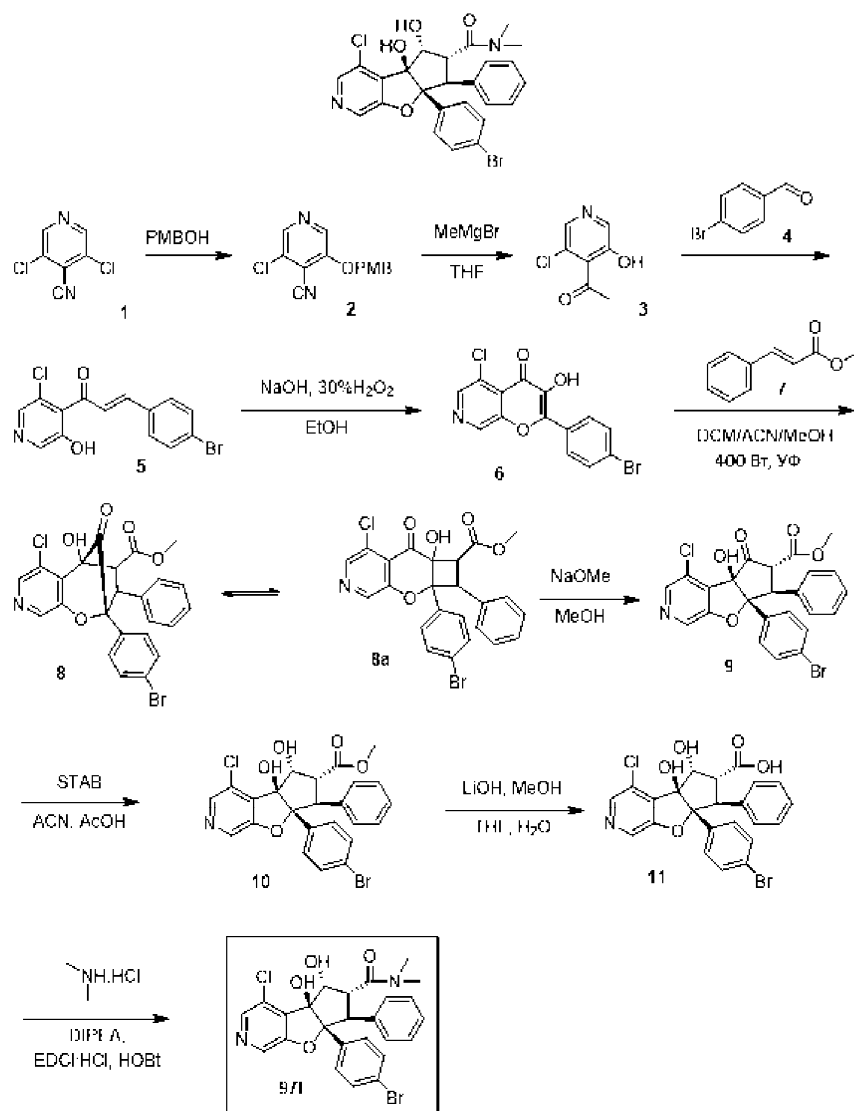


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-циано-7а-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 96F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-хлор-7а-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 0,2 г, 0,419 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) цианид цинка (0,98 г, 8,3 ммоль) и цинковую пыль (0,013 г, 0,201 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,132 г, 0,117 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Желаемые фракции концентрировали и лиофилизировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-циано-7а-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 96F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,013 г, 6,6%; MS (ESI) m/z 467,27 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,79 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8 Гц, 2H), 7,08-7,03 (м, 3H), 6,81 (д, J=6, 8 Гц, 2H), 4,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,96-3,91 (м, 1H), 3,82 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Пример 97. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 97F)



Синтез 3-хлор-5-(4-метоксибензил)окси)изоникотинонитрил (2).

К раствору 3,5-дихлоризоникотинонитрила (1, 50,00 г, 289,0 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл) при 0°C добавляли 60%-й гидрид натрия (13,87 г, 346,8 ммоль) с последующим добавлением (4-метоксифенил)метанола (33,67 мл, 289,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После завершения смесь гасили ледяной водой (1000 мл), полученное твердое соединение затем фильтровали и высушивали, получая 3-хлор-5-(4-метоксибензил)окси)изоникотинонитрил (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 85,0 г, 95%; MS (ESI) m/z 275,16 $[M+1]^+$.

Синтез 1-(3-хлор-5-гидроксипиридин-4-ил)этан-1-она (3).

К раствору 3-хлор-5-(4-метоксибензил)окси)изоникотинонитрила (2, 10,0 г, 36,4 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (60 мл) при 0°C добавляли по каплям в течение 30 мин метилмагнийбромид (109,4 мл, 328,4 ммоль).

Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 12 ч. После завершения реакционную массу гасили 6М соляной кислоты до pH ~3 и перемешивали в течение 3 ч. Смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), водой (50 мл) и подщелачивали бикарбонатом натрия до pH~10. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 25%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением 1-(3-хлор-5-гидроксипиридин-4-ил)этан-1-она (3) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 2,94 г, 47%; MS (ESI) m/z 170,17 $[M-1]^+$.

Синтез (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-хлор-5-гидроксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (5).

К раствору 1-(3-хлор-5-гидроксипиридин-4-ил)этан-1-она (3, 1,3 г, 7,57 ммоль) в метаноле (13 мл) добавляли гидроксид натрия (0,9 г, 22,7 ммоль) с последующим добавлением 4-бромбензальдегида (4, 1,4 г, 7,57 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После за-

вершения реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, затем разбавляли водой (20 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали. Полученное твердое вещество растирали с пентаном, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(3-хлор-5-гидроксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (5) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 2,5 г, 98%; MS (ESI) m/z 336,1 $[M-1]^+$.

Синтез 2-(4-бромфенил)-5-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (6).

К раствору (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(3-хлор-5-гидроксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (5, 2,5 г, 7,41 ммоль) в этаноле (75 мл) при 0°C добавляли гидроксид натрия (0,36 г, 8,90 ммоль) с последующим добавлением 30% водного раствора пероксида водорода (5,88 мл, 51,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали для получения сырого соединения. Сырой полученный продукт растирали с этанолом, фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 2-(4-бромфенил)-5-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-он (6) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,7 г, 26,0%; MS (ESI) m/z 351,3 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-6-хлор-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (8).

Раствор 2-(4-бромфенил)-5-хлор-3-гидрокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (6, 4,0 г, 11,3 ммоль) и метилциннамата (7, 21,0 г, 113,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 18 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-6-хлор-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (8) в форме твердого вещества желто-коричневого цвета. Выход: 4,9 г, сырой продукт. MS (ESI) m/z 512,42 $[M-1]^+$.

Синтез гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b-гидрокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (9).

Сырое соединение гас-метил-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-6-хлор-5-гидрокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилат (8, 4,9 г) суспендировали в метаноле (100 мл) и обрабатывали 25%-м раствором метоксида натрия в метаноле (20 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b-гидрокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (9) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 4,2 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (10).

К раствору гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b-гидрокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (9, 4,0 г, 7,79 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) и уксусной кислоте (4,6 мл, 77,9 ммоль) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (16,91 г, 77,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (10) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 1,7 г, 42,5%; MS (ESI) m/z 516,16 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (11).

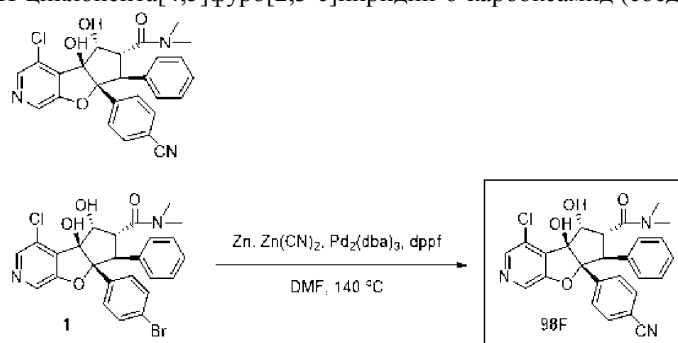
К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (10, 1,75 г, 3,39 ммоль) в смеси метанол:THF:вода (2:1:1, 50 мл) добавляли гидроксид лития (1,63 г, 67,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1М соляной кислотой до pH ~2-3. Полученный осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (11) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,6 г, 94%; MS (ESI) m/z 502,1 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 97F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (11, 1,6 г, 3,19 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (1,8 г, 9,57 ммоль), гидроксибензотриазол (1,46 г, 9,57 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (3,5 г, 19,1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (1,3 г, 15,9 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 97F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,8 г, 48%; MS (ESI) m/z 529,16 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,38 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,22 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,09-7,02 (м, 4H), 6,96-6,93 (м, 3H), 6,05 (с, 1H), 5,45 (с, 1H), 4,76 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,56 (д, J=13,2 Гц, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 2,79 (с, 3H).

Пример 98. (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-хлор-7a-(4-цианфенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 98F)



Синтез (4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-хлор-7a-(4-цианфенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 98F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-хлор-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 0,6 г, 1,13 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,129 г, 0,568 ммоль) и цинковая пыль (0,0088 г, 0,13 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,012 г, 0,022 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,065 г, 0,056 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и реакцию смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4-хлор-7a-(4-цианфенил)-4b,5-дигидрокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,35 г, 65% (рацемическая смесь). Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6±250) мм, 5 мкм]. н-гексан/IPA=70/30 (об./об.);

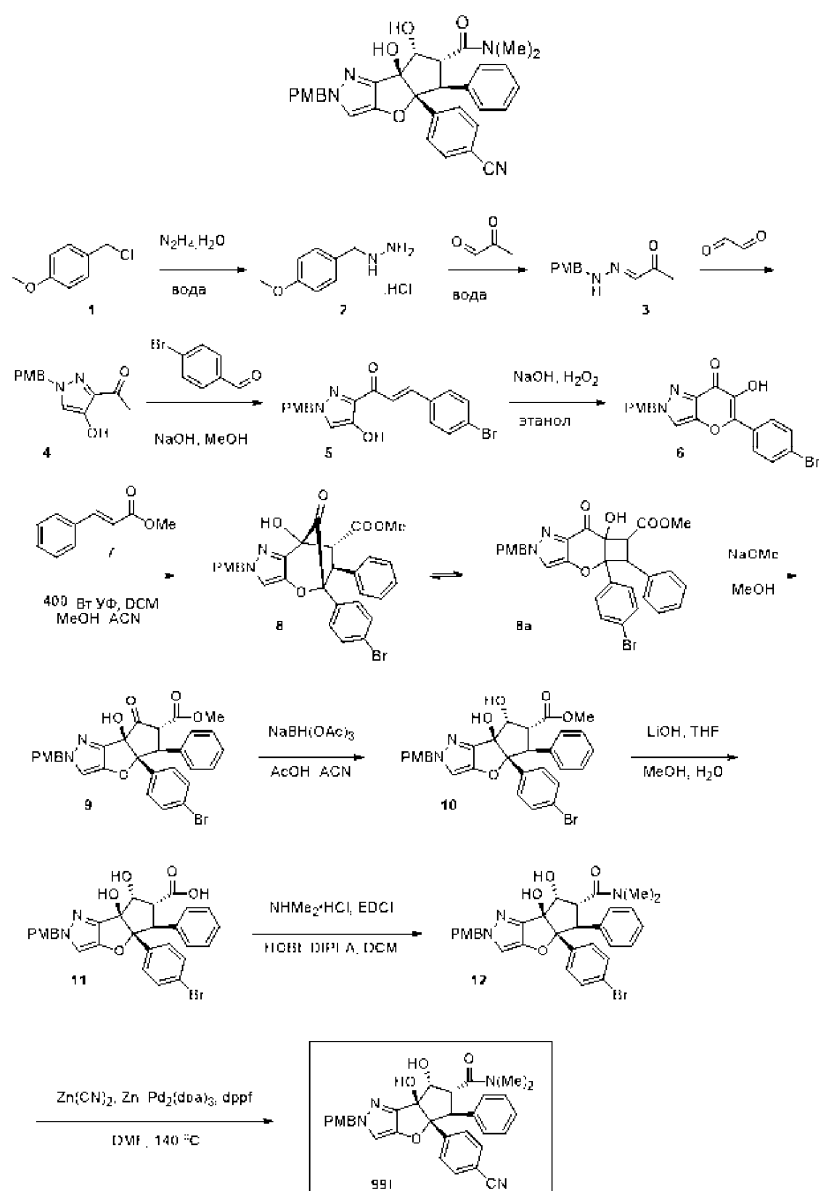
пик 1 (84 мг), [α]_D +76,5° (с 0,4, CHCl₃), R_t=12,226 мин, ee: 98,08%, MS (ESI) m/z 476,24 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,96-6,93 (м, 3H), 6,14 (с, 1H), 5,50 (д, J=6 Гц, 1H), 4,77 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,61 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,35-4,31 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,50 (с, 3H);

пик 2 (соед. № 98F, 74 мг); MS (ESI) m/z 476,24 [M+1]⁺ [α]_D -78,0° (с 0,4, CHCl₃), R_t=17,345 мин, ee: 97, 02%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,41 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,34 (д, J=9,2 Гц, 2H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,96-6,93 (м, 3H), 6,14 (с, 1H), 5,50 (д, J=6 Гц, 1H), 4,77 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,61 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,35-4,31 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,50 (с, 3H).

Пример 99. гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 99F)



Синтез (4-метоксибензил)гидразин гидрохлорида (2).

К раствору 1-(хлорметил)-4-анизола (1, 50,0 г, 320 ммоль) в этаноле (1 200 мл) гидразин гидрат (36,0 г, 777,3 ммоль, 80%-й водный раствор) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого остатка. Полученный остаток разбавляли этанолом и подкисляли бн. хлоридом водорода до pH ~2. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (4-метоксибензил)гидразин гидрохлорида (2) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 50,0 г. Сырой продукт использовали как таковой на следующей стадии. MS (ESI) m/z 153,1 $[M+1]^+$.

Синтез (E)-1-(2-(4-метоксибензил)гидразано)пропан-2-она (3).

Раствор (4-метоксибензил)гидразин гидрохлорида (2, 20,0 г, 106,0 ммоль) и пировиноградного альдегида (16,7 г, 260,0 ммоль) в воде (300 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (E)-1-(2-(4-метоксибензил)гидразано)пропан-2-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 18,9 г, 65,9%; MS (ESI) m/z 205,04 $[M-1]^-$.

Синтез 1-(4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-она (4).

Раствор (E)-1-(2-(4-метоксибензил)гидразано)пропан-2-она (3, 18,0 г, 87,0 ммоль) и глиоксали (7,8 г, 260,0 ммоль) в воде (100 мл) нагревали при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 10%-м этилацетатом в гексанах. Желаемые фракции концентрировали с получением 1-(4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-N-пиразол-

3-ил)этан-1-она (4) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 6,4 г, 28,9%; MS (ESI) m/z 244,9 $[M-1]^-$.

Синтез (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-она (5).

К раствору 1-(4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-3-ил)этан-1-она (4, 3,0 г, 12,19 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли гидроксид натрия (1,46 г, 36,5 ммоль) с последующим добавлением 4-бромбензальдегида (2,24 г, 12,19 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 30 мин. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом с получением (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-N-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-она (5) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,5 г, 70%; MS (ESI) m/z 411 $[M-1]^-$.

Синтез 5-(4-бромфенил)-6-гидрокси-2-(4-метоксибензил)пирано[3,2-с]пиразол-7(2Н)-она (6).

К раствору (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(4-гидрокси-1-(4-метоксибензил)-N-пиразол-3-ил)проп-2-ен-1-она (5, 3,50 г, 8,49 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 10%-й водный раствор гидроксида натрия (23 мл, 59,4 ммоль) с последующим добавлением при комнатной температуре пероксида водорода (6,7 мл, 59,4 ммоль, 30%). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч (наблюдалось выделение тепла). После завершения реакционную смесь охлаждали и нейтрализовали 6М хлорида водорода до pH ~7. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 5-(4-бромфенил)-6-гидрокси-2-(4-метоксибензил)пирано[3,2-с]пиразол-7(2Н)-он (6) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 2,0 г, 55,4%; MS (ESI) m/z 425,31 $[M-1]^-$.

Синтез гас-метил-(6S,7S,8R)-5-(4-бромфенил)-8-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-9-оксо-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2Н-5,8-метанооксепино[3,2-с]пиразол-7-карбоксилата (8).

Раствор 5-(4-бромфенил)-6-гидрокси-2-(4-метоксибензил)пирано[3,2-с]пиразол-7(2Н)-она (6, 8,0 г, 18,69 ммоль) и метилциннамата (7, 30,4 г, 187,1 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 8 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 0-5% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(6S,7S,8R)-5-(4-бромфенил)-8-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-9-оксо-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2Н-5,8-метанооксепино[3,2-с]пиразол-7-карбоксилата (8). Выход: 6,0 г, сырой продукт, MS (ESI) m/z 587,1 $[M-1]^-$.

Синтез гас-метил-(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-бромфенил)-7a-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-7-оксо-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (9).

Сырой гас-метил-(6S,7S,8R)-5-(4-бромфенил)-8-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-9-оксо-6-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-2Н-5,8-метанооксепино[3,2-с]пиразол-7-карбоксилат (8, 6,00 г, сырой продукт) суспендировали в метаноле (50 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 40 мл), нагревали смесь до 90°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, разбавляли смесь раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-бромфенил)-7a-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-7-оксо-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (9). Выход: 6,1 г, сырой продукт, MS (ESI) m/z 587,3 $[M-1]^-$.

Синтез гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (10).

К раствору гас-метил-(4aR,5S,6R,7aR)-4a-(4-бромфенил)-7a-гидрокси-2-(4-метоксибензил)-7-оксо-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (9, 6,0 г, 10,2 ммоль) в ацетонитриле (80 мл) и уксусной кислоте (6,1 мл, 102,0 ммоль) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (13,0 г, 61,2 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой полученный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (10) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,49 г, 8,3%; MS (ESI) m/z 591,36 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоновой кислоты (11).

К раствору гас-метил-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксилата (10, 0,47 г, 0,79 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (3:2:1, 18 мл) добавляли гидроксид лития (0,33 г, 7,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1М хлорида водорода до pH ~3. Осажденное твердое веще-

ство фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоновой кислоты (11) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,41 г, 89,4%, MS (ESI) m/z 577,09 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (12).

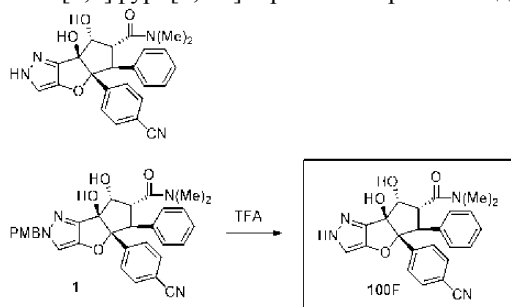
К раствору гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоновой кислоты (11, 0,4 г, 0,69 ммоль) в дихлорметане (10 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (0,39 г, 2,07 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,32 г, 2,07 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,7 мл, 4,14 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,28 г, 3,48 ммоль) затем добавляли при той же температуре, и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. После завершения реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 3%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (12) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,26 г, 62,7%; MS (ESI) m/z 604,01 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-N,N-диметил-3-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 99F).

К раствору гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (12, 0,100 г, 0,16 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2,0 мл) цианид цинка (0,11 г, 0,99 ммоль) и цинковую пыль (0,002 г, 0,019 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (2 мг, 0,003 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (5 мг, 0,004 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (Соед. № 99F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,068 г, 74,4% (рацемический) MS (ESI) m/z 551,49 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,33 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,24 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,02-6,94 (м, 3H), 6,88 (д, J=7,2 Гц, 2H), 6,81 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,69 (с, 1H), 5,22-5,14 (м, 3H), 4,79 (т, J=6,9 Гц, 1H), 4,44 (д, J=13,4 Гц, 1H), 4,10 (дд, J=13,4, 7,6 Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

Пример 100. гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 100F)



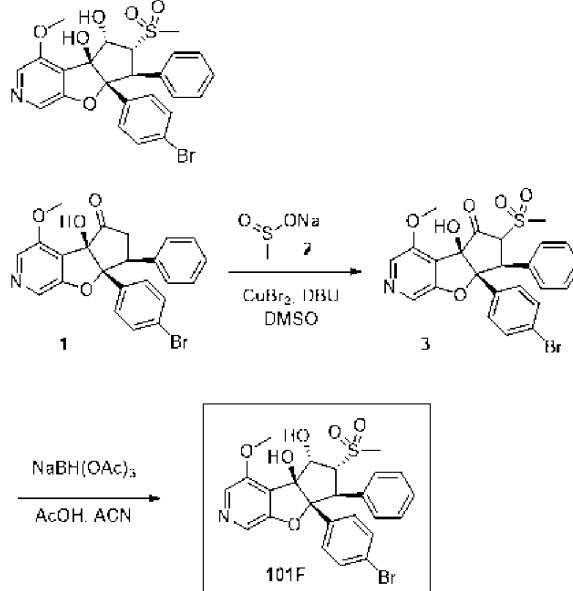
Синтез гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 100F).

К соединению гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (1, 0,1 г, 0,18 ммоль) добавляли при 0°C трифторуксусную кислоту (2 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-цианофенил)-7,7a-дигидрокси-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 100F) в фор-

ме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,020 г, 25,4% (рацемическая смесь); MS (ESI) m/z 431,24 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,02-6,95 (м, 3H), 6,80 (д, $J=6,96$ Гц, 2H), 5,67 (с, 1H), 4,85 (д, $J=7,84$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,06 (дд, $J=13,2$, 7,6 Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 2,73 (с, 3H).

Пример 101. гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. № 101F)



Синтез гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-она (3).

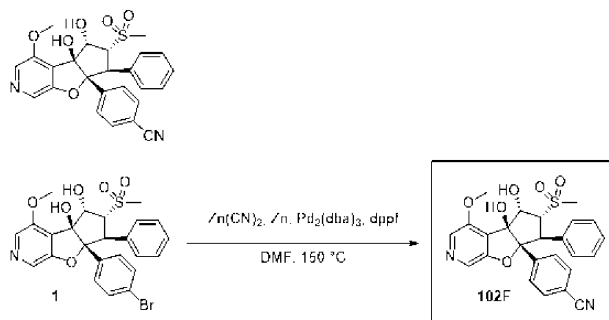
К раствору 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ена (0,36 мл, 2,37 ммоль) в диметил сульфоксиде (5,0 мл) добавляли при комнатной температуре бромид меди(II) (6,0 мг, 0,027 ммоль) в присутствии воздуха. гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-он (1, 0,18 г, 0,39 ммоль) и метансульфинат натрия (2, 0,404 г, 3,9 ммоль) в диметилсульфоксиде (5,0 мл) добавляли по каплям к вышеупомянутой реакционной смеси при комнатной температуре в присутствии воздуха. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения (которое проверяли MS) реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-она (3). Выход: 0,1 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 528 $[M-1]^-$.

Синтез гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 101F).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (0,24 г, 1,13 ммоль) и гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-она (3, 0,1 г, 0,18 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,1 мл, 1,81 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4,0 г, колонка RediSep) с использованием 40%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 101F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 3,8 мг, 0,3%. MS (ESI) m/z 532,13 $[M+1]^+$; СВЭЖХ 99,5%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,14 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,84$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=8,72$ Гц, 2H), 7,12-7,10 (м, 2H), 7,05-7,04 (м, 3H), 6,17 (с ушир., 1H), 6,07 (с ушир., 1H), 4,81 (д, $J=3,12$ Гц, 1H), 4,75 (дд, $J=4,0$ Гц, 13,8 Гц, 1H), 4,40 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 2,80 (с, 3H).

Пример 102. 4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 102F)



Синтез 4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 102F).

К раствору гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (1, 0,25 г, 0,47 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,0 мл) цианид цинка (0,081 г, 0,7 ммоль) и цинковую пыль (0,003 г, 0,04 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,008 г, 0,014 ммоль) и трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий (0,012 г, 0,014 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 150 °C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 70%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(метилсульфонил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 110 мг, 48,8%. MS (ESI) m/z 479,19 [M+1]⁺; СВЭЖХ 98,5%; энантимеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak ID (4,6±250) мм], используя н-гексан/EtOH=40/60 (об./об.) как подвижную фазу.

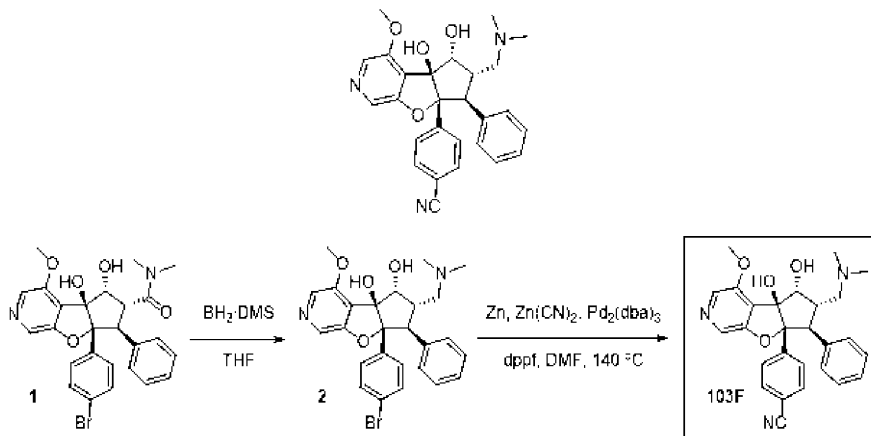
Пик 1 (соед. № 102F, 27,0 мг); [α]_D +34,8° (с 0,25, CHCl₃); R_t=7,65 мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 479,17 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 98,5%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,08 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,64 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,33 Гц, 2H), 7,14-7,12 (м, 2H), 7,05-7,00 (м, 3H), 6,17 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,86-4,80 (м, 2H), 4,46 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,85 (с, 3H).

Пик 2 (20,0 мг); [α]_D -31,5° (с 0,25, CHCl₃); R_t=12,5 мин, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 479,19 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,6%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,08 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,64 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,36 Гц, 2H), 7,14-7,12 (м, 2H), 7,04-7,02 (м, 3H), 6,17 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,86-4,80 (м, 2H), 4,46 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,85 (с, 3H).

Пример 103. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 103F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоамида (1, 0,80 г, 1,52 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °C добавляли комплекс боран-диметилсульфид (1,30 мл, 15,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завер-

шения реакционную массу гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 6 ч. После завершения реакционную массу концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-7-фенил-5,6,7,8a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,41 г, 56,7%; MS (ESI) m/z 511,17 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 103F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-7-фенил-5,6,7,8a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,4 г, 1,04 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,45 г, 3,92 ммоль) и цинковую пыль (0,026 г, 0,39 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,021 г, 0,039 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,035 г, 0,039 ммоль), дегазировали дополнительно в течение 5 мин и нагревали смесь при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,220 г, (рацемическая смесь) 62,8%. MS (ESI) m/z 458,31 $[M+1]^+$. Энантимеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak ID (4,6±250) мм, 5 мкм].

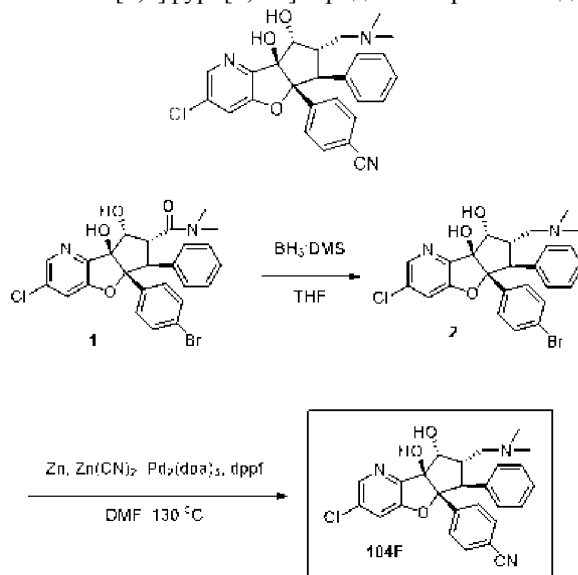
Пик 1 (43 мг), R_t =10,667 мин, э.и.=99,24%,

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 3H), 5,73 (с, 1H), 4,48 (д, $J=3,84$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,97 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,89 (с, 2H).

Пик 2 (соед. № 103F, 38 мг), $[\alpha]_D +25,0^\circ$ (с 0,26, CHCl_3), R_t =13,904 мин., э.и. >97%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,01-6,99 (м, 3H), 5,73 (с, 1H), 4,48 (д, $J=3,96$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (д, $J=14$ Гц, 1H), 3,19-3,16 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,97 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,88 (с, 2H).

Пример 104. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 104F)



Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (2).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (7, 2,0 г, 3,78 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C комплекс боран-диметил сульфид (3,59 мл, 37,87 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакционную массу гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После завершения растворитель уда-

ляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 1-5% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (8) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,2 г, 61,8%; MS (ESI) m/z 515,32 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 104F).

К раствору гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (8, 1,2 г, 2,32 ммоль) в N,N-диметилформамиде (48 мл) цианид цинка (0,273 г, 2,32 ммоль) и цинковую пыль (0,304 г, 4,65 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,025 г, 0,046 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,064 г, 0,069 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 130°C в течение 4 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 104F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,49 г, (рацемическая смесь) 46,2%. MS (ESI) m/z 462,23 $[M+1]^+$. Энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6±250) мм, 5 мкм], н-гексан/EtOH 20/80 об./об.

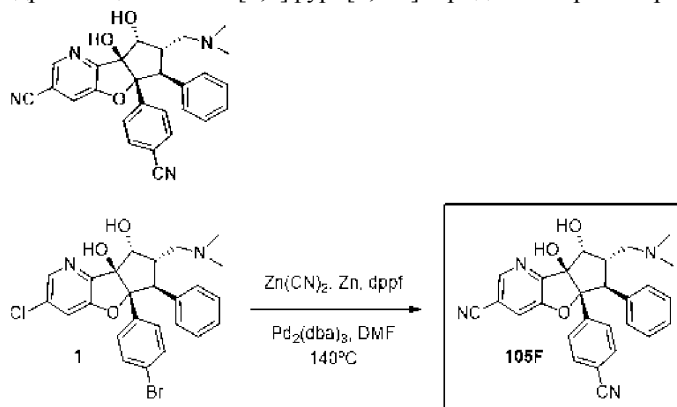
Пик 1 (137 мг), $[\alpha]_D -110,4^\circ$ (с 0,26, CHCl_3), $R_t=4,580$ мин, э.и.: 98,5% MS (ESI) m/z 462,23 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (д, $J=1,60$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=1,68$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,42$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,15-6,98 (м, 5H), 6,12 (с, 1H), 5,41 (с ушир., 1H), 4,45 (с, 1H), 3,93 (д, $J=13,90$ Гц, 1H), 3,24 (с ушир., 1H), 2,66 (с, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,25 (с, 6H).

Пик 2 (133 мг), $[\alpha]_D +105,4^\circ$ (с 0,25, CHCl_3), $R_t=12,693$ мин, э.и.: 99,9%, MS (ESI) m/z 462,23 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,18 (д, $J=7,60$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=7,68$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,42$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,15-6,98 (м, 5H), 6,12 (с, 1H), 5,41 (с ушир., 1H), 4,45 (с, 1H), 3,93 (д, $J=13,90$ Гц, 1H), 3,24 (с ушир., 1H), 2,66 (с, 1H), 2,59 (с, 1H), 2,25 (с, 6H).

Пример 105. 5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(диметиламино)метил-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 105F)



Синтез 5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(диметиламино)метил-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 105F).

К раствору гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (1, 0,4 г, 0,77 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) цианид цинка (0,099 г, 0,85 ммоль) и цинковую пыль (0,099 г, 1,55 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,011 г, 0,015 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,021 г, 0,023 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 0-15% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении. Соединение снова повторно очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(диметиламино)метил-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента

[4,5]фуоро[3,2-*b*]пиридин-3-карбонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak 1A (4,6±250) мм]; 0,1% ТЕА в *n*-гексан/*IPA*=80/20 (об./об.); выход: 120 мг, 34%;

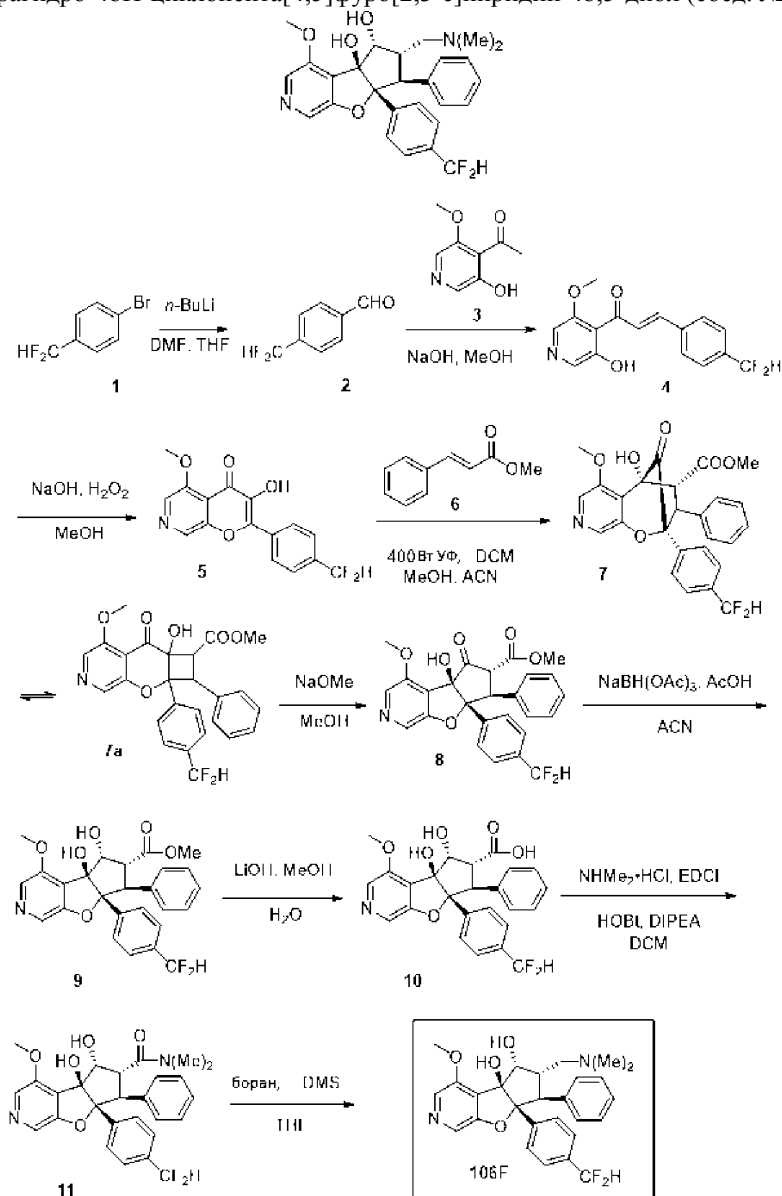
пик 1 (соед. № 105F, 7 мг), $[\alpha]_D -71,9^\circ$ (с 0,26, CHCl_3), $R_t=22,203$, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 453,29 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 98,48%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,60 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,11-7,00 (м, 5H), 6,33 (с, 1H), 4,48 (д, $J=2,84$ Гц, 1H), 3,96 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,25 (м, 1H), 2,66-2,49 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 2,00-1,97 (д, $J=11,0$ Гц, 1H).

Пик 2 (4 мг), $[\alpha]_D +21,9^\circ$ (с 0,266, CHCl_3), $R_t=34,931$, э.и. >98%; MS (ESI) m/z 453,29 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 99,54%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,60 (д, $J=7,32$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=7,28$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,11-6,98 (м, 5H), 6,32 (с, 1H), 5,46 (ушир., 1H), 4,48 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,96 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,41-3,25 (м, 1H), 2,60-2,4 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,98 (д, $J=10,3$ Гц, 1H).

Пример 106. (4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-(диформетил)фенил)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7*a*-тетрагидро-4*bH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-4*b*,5-диол (соед. № 106F)



Синтез 4-(диформетил)бензальдегида (2).

К раствору 1-бром-4-(диформетил)бензола (1, 35,0 г, 169,08 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (300 мл) *n*-бутиллитий в гексане (2,5М, 67,0 мл, 169,08 ммоль) добавляли по каплям в течение 30 мин при -78°C . Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при -78°C и *N,N*-диметилформамид (38,48 мл, 507,24 ммоль) добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали далее при -78°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь нагревали до 0°C и обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом. Органический слой высушивали над безводным

сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (40 г, колонка RediSep) с использованием 2%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемую фракцию концентрировали при температуре ниже 30°C при пониженном давлении с получением 4-(дифторметил)бензальдегида (2) в форме светло-желтой (очень нестабильной) жидкости. Выход: 17,0 г, 64%; MS (ESI) m/z плохая ионизация.

Синтез (Е)-3-(4-(дифторметил)фенил)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (4).

К раствору 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)этан-1-она (3, 12,6 г, 75,4 ммоль) в метаноле (50 мл) гидроксид натрия (6,03 г, 150,0 ммоль) и 4-(дифторметил)бензальдегид (2, 11,7 г, 75,4 ммоль) добавляли при 0°C, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали, добавляли воду, затем нейтрализовали до pH 7 с использованием 6М хлорида водорода при 0°C, полученное твердое вещество фильтровали, промывали избытком воды и высушивали под вакуумом с получением (Е)-3-(4-(дифторметил)фенил)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (4) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 20,2 г, MS (ESI) m/z 304,13 [M-1].

Синтез 2-(4-(дифторметил)фенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (5).

К раствору (Е)-3-(4-(дифторметил)фенил)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (4, 20,2 г, 65,5 ммоль) в метаноле (200 мл) добавляли 10%-й гидроксид натрия (65,6 мл, 163,9 ммоль) с последующим добавлением пероксида водорода (18,6 мл, 163,9 ммоль, 30%) при 0°C. Реакционную массу перемешивали в течение 45 мин при 0°C. После завершения реакционную смесь нейтрализовали с использованием 6М хлорида водорода до pH ~7. Растворитель отгоняли и осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 2-(4-(дифторметил)фенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (5) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 5,5 г, 26%; MS (ESI) m/z 318,23 [M-1].

Синтез гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-2-(4-(дифторметил)фенил)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (7,7a).

Раствор 2-(4-(дифторметил)фенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (5, 5,5 г, 17,24 ммоль) и метилциннамат (6, 28,0 г, 172,4 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 16 ч менее чем 400 Вт ультрафиолетового света. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, и сырой продукт очищали Combi-flash (40 г, колонка RediSep), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-2-(4-(дифторметил)фенил)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (7,7a) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 6,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8).

Сырой гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-2-(4-(дифторметил)фенил)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилат (7,7a, 6,0 г) суспендировали в метаноле (60 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 60 мл) и нагревали смесь до 90°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и смесь разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 5,3 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (9).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (14,0 г, 66,1 ммоль), гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8, 5,3 г, 11 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли уксусную кислоту (6, 6 мл, 110,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (40 г, RediSep) с использованием 90%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (9) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 2,35 г, 44%; MS (ESI) m/z 482,22 [M-1].

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (10).

К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (9, 2,35 г, 4,86 ммоль) в метаноле и воде (3:1, 24 мл) добавляли гидроксид лития (1,16 г, 48,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения отгоняли метанол и реакционную массу охлаждали до 0°C и подкисляли 1М хлорида водорода до pH ~6. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (10) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 1,97 г, 93%; MS (ESI) m/z 468,31 [M-1]⁻.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (11).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (10, 0,6 г, 1,27 ммоль) в дихлорметане (20 мл), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (0,73 г, 3,83 ммоль) 1-гидроксибензотриазол (0,518 г, 3,83 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,34 мл, 7,67 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,518 г, 6,39 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. После завершения реакционную массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, RediSep) с использованием 90%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (11) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,59 г, 93%; MS (ESI) m/z 497,42 [M+1]⁺.

Синтез (4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 106F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (11, 0,59 г, 1,18 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) боран-диметилсульфид (1,13 мл 11,8 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали смесь в течение 2 ч при 60°C. После завершения реакционную массу гасили метанолом (5,0 мл) и снова нагревали в течение 10 ч при 60°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, RediSep) с использованием 20%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 75 мг, 13%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6±250) мм] Подвижная фаза: 0,1% ТЕА в н-гексан/ЕtОН=85/15 (об./об.).

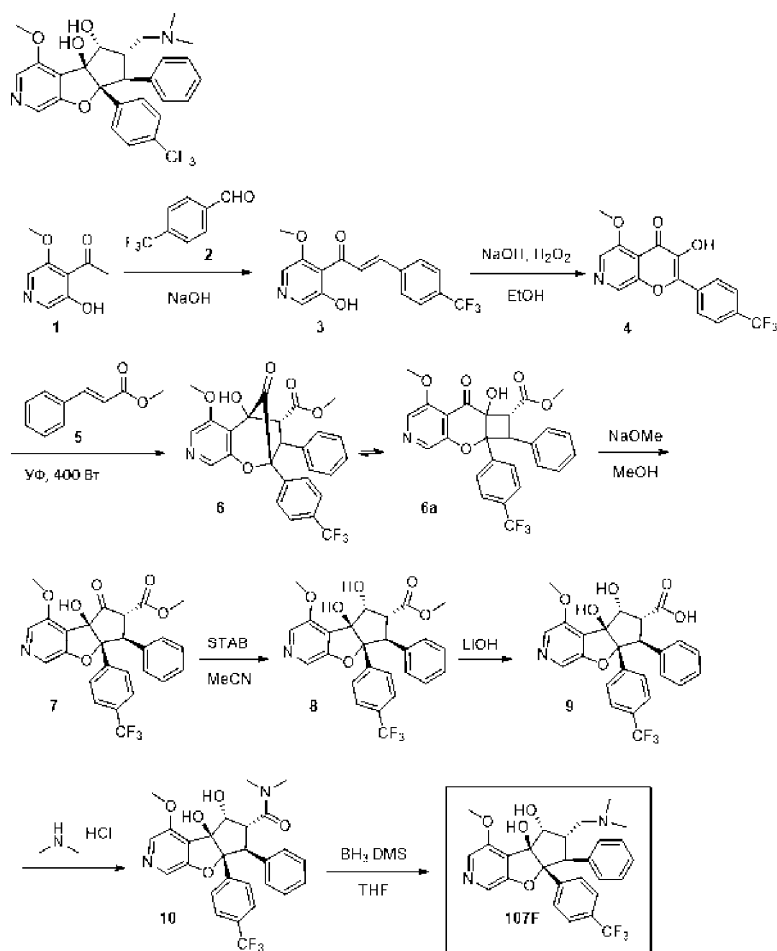
Пик 1 (46 мг), [α]_D +9,6° (с 0,250, CHCl₃), R_f=14,72, э.и. >99% MS (ESI) m/z 483,28 [M+1]⁺, СВЭЖХ: 98,5%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,33 (д, J=8, 0 Гц, 2H), 7,21 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,07-7,03 (м, 2H), 6,97-6,90 (м, 3H), 6,83 (т, J=55,9 Гц, 1H), 5,64 (с, 1H), 4,52 (д, J=3,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,76 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,65-2,61 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 1,98 (с, 1H).

Пик 2 (соед. № 106F, 29 мг), [α]_D -2,4° (с 0,25, CHCl₃), R_f=26,39, э.и. >99% MS (ESI) m/z 483,33 [M+1]⁺, СВЭЖХ: 99,3%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,03 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,32 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,07-7,03 (м, 2H), 6,97-6,95 (м, 3H), 6,83 (т, J=55,8 Гц, 1H), 5,641 (с, 1H), 4,51 (д, J=4,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,76 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,18 (т, J=11,0 Гц, 1H), 2,58-2,50 (м, 2H), 2,20 (с, 6H), 1,95 (д, J=4,2 Гц, 1H).

Пример 107. (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. № 107F)



Синтез (E)-1-(3-гидрокси-5-метокси-4-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(3-гидрокси-5-метокси-4-ил)этан-1-она (1, 10,0 г, 59,8 ммоль) и 4-(трифторметил)бензальдегида (2, 10,41 г, 59,8 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли гидроксид натрия (7,17 г, 179,4 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакцию массу охлаждали до комнатной температуры, метанольный растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток нейтрализовали 1н. соляной кислотой до pH 7 при 0°C. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, н-пентаном и высушивали под вакуумом с получением (E)-1-(3-гидрокси-5-метокси-4-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 16,1 г, 83,0%; MS (ESI) m/z 324,22 $[M+1]^+$.

Синтез 3-гидрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4).

К раствору (E)-1-(3-гидрокси-5-метокси-4-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3, 15,0 г, 46,4 ммоль) в этаноле (150 мл) при 0°C добавляли гидроксид натрия (2,22 г, 55,68 ммоль) с последующим добавлением 30%-й водного раствора пероксида водорода (36,80 мл, 324,8 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при 60°C. После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали добавлением 6М соляной кислоты до pH ~7. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали холодным этанолом, пентаном и высушивали под вакуумом с получением 3-гидрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 3,2 г, 20%; MS (ESI) m/z 338,09 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(3S,4S,5R)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6).

Раствор 3-гидрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4, 3,2 г, 9,48 ммоль) и метилциннамата (5, 15,38 г, 94,88 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 24 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 5%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(3S,4S,5R)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 3,5 г, 74%; MS (ESI) m/z 499,39 $[M-1]^-$.

Синтез гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)

фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7).

Раствор гас-метил-[3S,4S,5R]-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6, 3,5 г, 7,0 ммоль) суспендировали в метаноле (35 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (7,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 3,2 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 500,16 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8).

Раствор гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7, 3,2 г, 6,40 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) охлаждали при 0°C, добавляли уксусную кислоту (3,84 г, 64,07 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (8,14 г, 38,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,2 г, 38,0%; MS (ESI) m/z 502,19 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9).

К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8, 1,2 г, 2,39 ммоль) в метаноле, тетрагидрофуране и воде (2:1:1, 12 мл) добавляли гидроксид лития (0,574 г, 23,9 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь концентрировали и охлаждали до 0°C и подкисляли 1M соляной кислотой до pH ~2-3. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,90 г, 80%; MS (ESI) m/z 488,37 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (10).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9, 0,9 г, 1,84 ммоль) в дихлорметане (18 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,859 г, 5,53 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,846 г, 5,53 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,82 мл, 11,04 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,750 г, 9,2 ммоль) затем добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (10) в форме твердого вещества грязно-белого цвета; Выход: 0,60 г, 64%; MS (ESI) m/z 515,22 [M+1]⁺.

Синтез (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-1-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 107F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (10, 0,6 г, 1,16 ммоль) в тетрагидрофуране (12 мл) добавляли при 0°C боран диметилсульфид (1,10 мл, 11,66 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,0 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C, затем нагревали с обратным холодильником при 70°C в течение 36 ч, растворители концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 5-10% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол в

форме твердого вещества белого цвета; Выход: 0,310 г, 53% (рацемическая смесь), MS (ESI) m/z 501,27 $[M+1]^+$. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6±250) мм, 5 мкм] 0,1% диэтиламин в н-гексан/изопропанол 70/30 об./об.

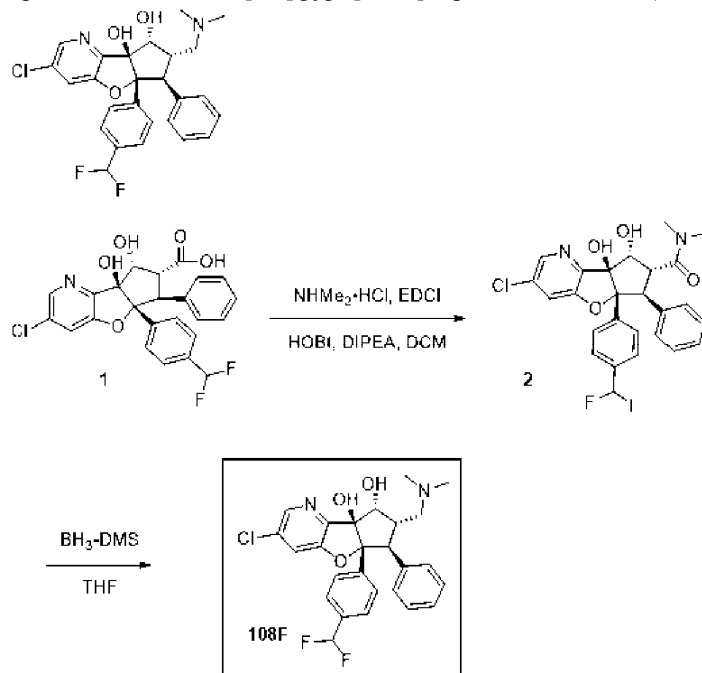
Пик 1 (42 мг), $[\alpha]_D^{+34,1^\circ}$ (с 0,3, CHCl_3), $R_t=7,587$ мин, э.и.=99,78%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,42-7,37 (м, 4H), 7,08 (т, $J=7,76$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J=7,32$ Гц, 2H), 5,70 (с, 1H), 5,14 (д, $J=1,72$ Гц, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,79 (д, $J=13,92$ Гц, 1H), 3,20 (д, $J=21,16$ Гц, 1H), 2,21 (с, 6H), 1,99 (с, 2H).

Пик 2 (соед. № 107F, 65 мг), $[\alpha]_D^{-53,2^\circ}$ (с 0,27, CHCl_3), $R_t=15,337$ мин, э.и. = 99, 60%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,41-7,36 (м, 4H), 7,07 (т, $J=7,76$ Гц, 2H), 7,00 (д, $J=7,32$ Гц, 2H), 5,70 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,51 (д, $J=3,16$, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,87 (д, $J=14,04$ Гц, 1H), 3,16 (с, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,99 (д, $J=9,4$ Гц, 2H).

Пример 108. (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 108F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (2).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 0,47 г, 1,00 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,576 г, 3,00 ммоль), гидроксибензотриазол (0,46 г, 3,00 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,776 г, 6,00 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,408 г, 5,0 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4,0 г, RediSep) с использованием 3%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (2) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 0,35 г, 70%; MS (ESI) m/z 501,13 $[M+1]^+$.

Синтез (5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 108F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (2, 0,35 г, 0,6796 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (6,0 мл) при 0°C добавляли комплекс боран-диметилсульфид (0,66 мл, 6,796 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60-70°C в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C и снова нагревали в течение 10 ч при 60°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали Combi-flash (4,0 г, колонка RediSep) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола

в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 80 мг, 23,53%; MS (ESI) m/z 487,15 $[M+1]^+$, СВЭЖХ: 98,5%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6×250) мм]; н-гексан/EtOH=75/25 (об./об.);

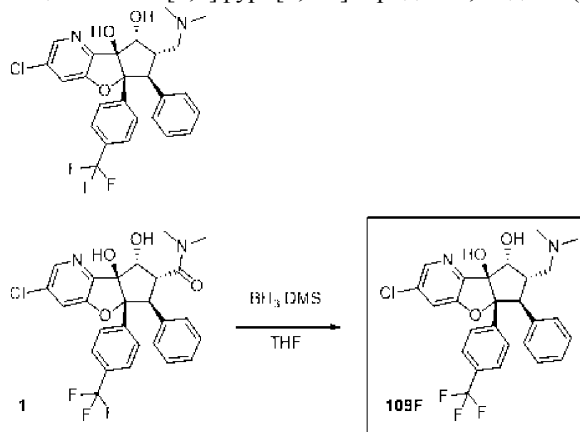
Пик 1 (соед. № 108F, 2,2 мг); R_t =7,69, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 487,22 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 98,6%;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,31 (д, J =8,0 Гц, 2H), 7,22 (д, J =8,0 Гц, 2H), 7,11-6,96 (м, 5H), 6,82 (т, J =55,6 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 3,89 (д, J =13,8 Гц, 1H), 2,73-2,61 (м, 2H), 2,12 (с, 6H), 2,00 (д, J =12,6 Гц, 1H), 1,90 (с, 1H).

Пик 2 (2,1 мг); R_t =19,71, э.и. >95%; MS (ESI) m/z 487,23 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 99,0%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,31 (д, J =7,9 Гц, 2H), 7,22 (д, J =7,9 Гц, 2H), 7,06-6,99 (м, 5H), 6,83 (т, J =57,1 Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,47 (с, 1H), 3,89 (д, J =14,5 Гц, 1H), 2,70-2,61 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,02 (с ушир., 1H), 1,90 (с, 1H).

Пример 109. (5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 109F)



Синтез (5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 109F).

К раствору рас-[5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (1, 0,20 г, 0,386 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли при 0°C боран-диметилсульфид (0,36 мл 3,86 ммоль) и перемешивали смесь в течение 3 ч при 60°C. После завершения реакцию смесь гасили метанолом (3,0 мл) и снова нагревали в течение 10 ч при 60°C. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12,0 г, колонка RediSep) с использованием 20%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением рас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 32 мг, 16%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6±250) мм], используя н-гексан/EtOH=70/30 (об./об.) как подвижную фазу.

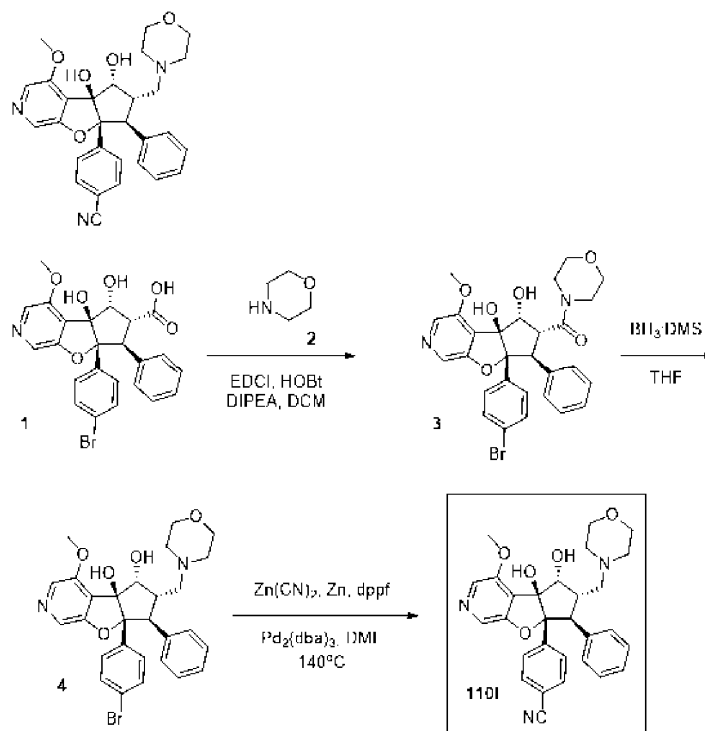
Пик 1 (соед. № 109F, 17 мг), $[\alpha]_D$ -93,2° (с 0,25, CHCl_3), R_t =6,12, э.и. >99%. MS (ESI) m/z 505,19 $[M+1]^+$, СВЭЖХ: 97,06%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,18 (д, J =1,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J =1,8 Гц, 1H), 7,41-7,36 (м, 4H), 7,09-6,97 (м, 5H), 6,09 (с, 1H), 5,38 (с ушир., 1H), 4,47 (д, J =3,3 Гц, 1H), 3,92 (д, J =14,0 Гц, 1H), 3,21 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 2,26 (с, 6H), 2,05 (м, 1H).

Пик 2 (11 мг), $[\alpha]_D$ +99,1° (с 0,25, CHCl_3), R_t =12,18, э.и. >99%. MS (ESI) m/z 505,19 $[M+1]^+$, СВЭЖХ: 97,92%.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ : 8,18 (д, J =1,84 Гц, 1H), 7,64 (д, J =1,8 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 4H), 7,09-6,96 (м, 5H), 6,09 (с, 1H), 5,34 (с ушир., 1H), 4,47 (д, J =3,7 Гц, 1H), 3,92 (д, J =14,0 Гц, 1H), 3,23 (м, 1H), 2,61 (д, J =9,2 Гц, 1H), 2,29 (с, 6H), 2,02-2,00 (м, 1H).

Пример 110. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 110F)



Синтез *rac*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(морфолино)метанона (3).

К раствору *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,2 г, 2,40 ммоль) в дихлорметане (12 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (1,37 г, 7,22 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,97 г, 7,22 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,21 мл, 12,12 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Морфолин (2, 0,63 г, 7,20 ммоль) добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C. После завершения реакциюнную массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-4% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением *rac*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(морфолино)метанона (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,91 г, 66%; MS (ESI) *m/z* 567 [M+1]⁺.

Синтез *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору *rac*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(морфолино)метанона (3, 0,8 г, 1,41 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C добавляли комплекс боран-диметилсульфид (1,1 мл, 14,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакциюнную массу гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 6 ч. После завершения реакциюнную массу концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали до *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,65 г, 80%; MS (ESI) *m/z* 553,17 [M+1]⁺.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 110F).

К раствору *rac*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 0,6 г, 1,00 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,76 г, 6,52 ммоль) и цинковую пыль (0,07 г, 0,12 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакциюнную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,006 г, 0,02 ммоль) и трис(дибензилденацетон)дипалладий (0,003 г, 0,003 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и нагревали смесь при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакциюнную массу разбавляли этил-

ацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 3-4% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,30 г, 55% (рацемическая смесь). Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6±250) мм, 5 мкм], н-гексан/EtOH=30/70 об./об.

Пик 1 (соед. № 110F, 69 мг), $[\alpha]_D -4,0^\circ$ (с 0,45, CHCl₃), $R_t = 5,548$ мин, э.и. >99,88%,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,0 Гц 2H), 7,09-7,00 (м, 5H), 5,70 (с, 1H), 5,10 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,61 (с ушир., 4H), 3,31 (с ушир., 1H), 2,62-2,50 (м, 4H), 2,33 (с ушир., 1H), 2,09 (д, J=12,0 Гц, 1H);

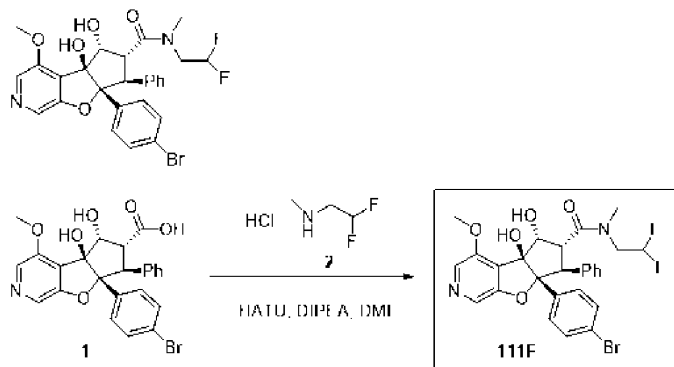
MS (ESI) m/z 458,31 [M+1]⁺.

Пик 2 (60 мг), $[\alpha]_D +4,3^\circ$ (с 0,28, CHCl₃), $R_t = 8,285$ мин, э.и. >95,22%,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,49 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,0 Гц 2H), 7,09-7,00 (м, 5H), 5,70 (с, 1H), 5,10 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,61 (с ушир., 4H), 3,31 (с ушир., 1H), 2,62-2,50 (м, 4H), 2,33 (с ушир., 1H), 2,09 (д, J=12,0 Гц, 1H);

MS (ESI) m/z 458,31 [M+1]⁺.

Пример 111. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 111F)

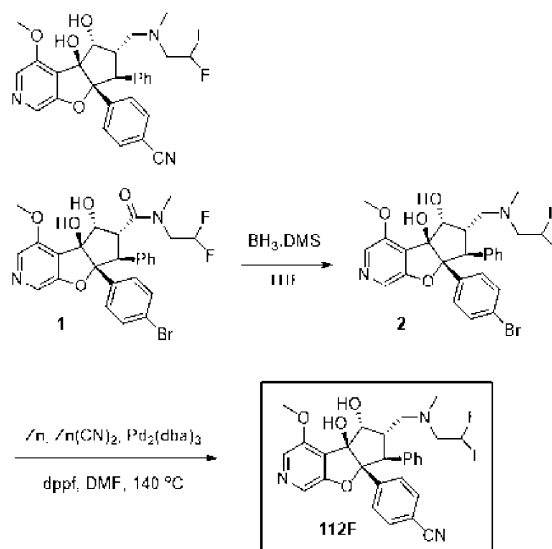


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 111F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,0 г, 2,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (2,29 г, 6,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,8 мл, 10,0 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали смесь в течение 5 мин. Затем добавляли 2,2-дифторэтан-1-амин гидрохлорид (2, 0,39 г, 3,0 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 3%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Дальнейшую очистку проводили с использованием ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 111F) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,6 г, 54%; MS (ESI) m/z 575,25 [M+1]⁺, СВЭЖХ: 99,64%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,09-7,01 (м, 4H), 6,97 (д, J=7,01 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,4 Гц, 2H), 6,56-6,29 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 5,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,79 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,45 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=5,0 Гц, 13,6 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,68-3,56 (м, 2H), 3,38 (с, 3H).

Пример 112. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 112F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 0,6 г, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли при 0°C боран диметилсульфид (1,0 мл, 10,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0°C и затем нагревали при 80°C в течение 6 ч. Растворители концентрировали и соединение высушивали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,55 г, 95%; MS (ESI) m/z 559,57 [M-1]⁻, СВЭЖХ: 89,48%.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 112F).

К смеси гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,55 г, 0,98 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) при комнатной температуре цианид цинка (690 мг, 5,89 ммоль) и цинковую пыль (13 мг, 0,19 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргонном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (16,0 мг, 0,029 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (27,0 мг, 0,029 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой, осажденное твердое вещество фильтровали. Полученное твердое вещество очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 30%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Сырой продукт подвергали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета.

Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6×250) мм] с использованием 0,1% ТЕА в н-гексан/ІРА=80/20 (об./об.) в качестве подвижной фазы. Выход: 0,12 г, 23%.

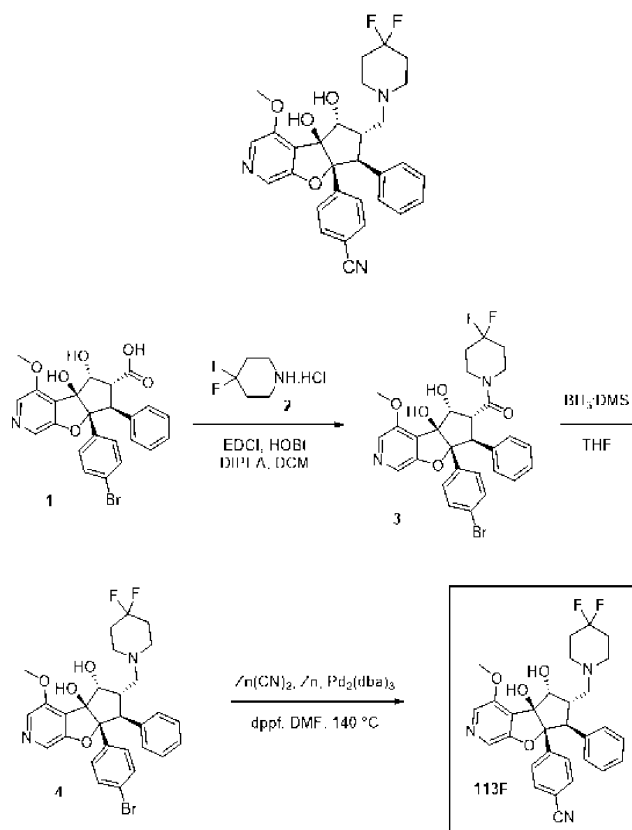
Пик 1 (49 мг), $[\alpha]_D$ +48,8° (с 0,24, CHCl₃), R_t =9,414 мин, э.и. >99%. MS (ESI) m/z 508,29 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,36%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,09-6,98 (м, 5H), 6,33-6,06 (м, 1H), 4,56 (д, J=3,5 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,75 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,31-2,87 (м, 2H), 2,66-2,60 (м, 3H), 2,53 (с, 3H).

Пик 2 (соед. № 112F, 49 мг), $[\alpha]_D$ -10,8° (с 0,24, CHCl₃), R_t =14,357 мин, э.и. >99%. MS (ESI) m/z 508,29 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 96,14%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,51 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,40 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,09-7,01 (м, 5H), 6,31-5,17 (м, 1H), 4,53 (д, J=7,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,79 (д, J=13,8, 1H), 3,15-2,95 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

Пример 113. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 113F)



Синтез *rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*,6,7,7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанона (3).

К раствору *rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*,6,7,7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,9 г, 1,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (1,03 г, 5,41 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,72 г, 5,41 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (1,65 мл, 9,12 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали в течение 5 мин, после чего 4,4-дифторпиперидине гидрохлорид (2, 1,4 г, 9,12 ммоль) добавляли при той же температуре, смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-4% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением *Rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*,6,7,7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанона (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,67 г, 67%; MS (ESI) *m/z* 601,01 [*M*+1]⁺.

Синтез *rac*-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7*a*-тетрагидро-4*bH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-4*b*,5-диола (4).

К раствору *rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*,6,7,7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-6-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанона (3, 0,6 г, 1,00 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (25 мл) при 0°C добавляли комплекс борандиметилсульфид (1,0 мл, 10,2 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 6 ч. После завершения реакцию массу концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 1-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали до *rac*-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7*a*-тетрагидро-4*bH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-4*b*,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,560 г, 95,7%; MS (ESI) *m/z* 587,17 [*M*+1]⁺.

Синтез 4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*,5,6,7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-7*a*-ил)бензонитрила (соед. № 113F).

К раствору *rac*-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7*a*-тетрагидро-4*bH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-*c*]пиридин-4*b*,5-диола (4, 0,50 г, 0,85 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,59 г, 5,12 ммоль) и цинковую пыль (0,006 г, 0,10 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение

ние 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1, 1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,009 г, 0,0025 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,023 г, 0,025 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и нагревали смесь при 140°C в течение 4 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-4% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,325 г, 71% (рацемическая смесь). Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IC (4,6±250) мм, 5 мкм] в изократической смеси н-гексан/изопропанол 80/20 об./об.

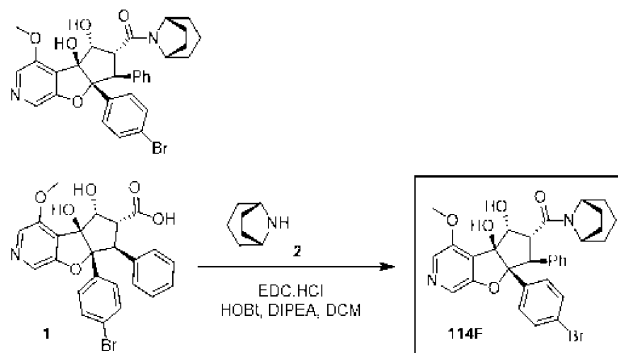
Пик 1 (79 мг), $[\alpha]_D +10,0^\circ$ (с 0,27, CHCl_3), $R_t=10,477$ мин, э.и.=99,90%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09-6,98 (м, 5H), 5,73 (с, 1H), 5,08 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 2,70-2,49 (м, 5H), 2,15 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,97 (с ушир., 4H); MS (ESI) m/z 458,3 $[\text{M}+1]^+$;

Пик 2 (соед. № 113F, 74 мг), $[\alpha]_D -4,4^\circ$ (с 0,27, CHCl_3), $R_t=13,904$ мин, э.и. = 99,42%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09-6,98 (м, 5H), 5,73 (с, 1H), 5,08 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,80 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,32 (с, 1H), 2,70-2,49 (м, 5H), 2,15 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,97 (с ушир., 4H); MS (ESI) m/z 458,31 $[\text{M}+1]^+$.

Пример 114. гас-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанон (соед. № 114F)

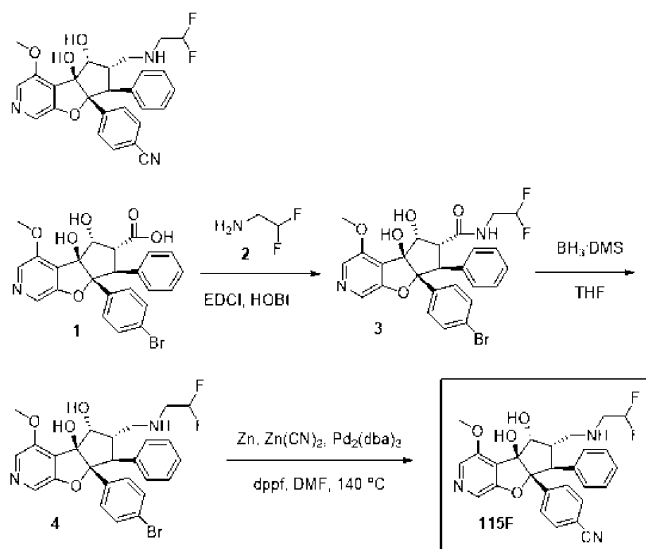


Синтез гас-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)((4bS,5R,6R,7S, 7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (соед. № 114F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,05 г, 0,10 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,043 г, 0,32 ммоль), гидроксибензотриазол (0,04 г, 0,3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,09 мл, 0,5 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин, 8-азабицикло[3,2,1]октан (0,016 г, 0,15 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (соед. № 114F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 23,0 мг, 43%. MS (ESI) m/z 591,18 $[\text{M}+1]^+$; СВЭЖХ 99,6%;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, при высокой температуре VT (373 K)) δ : 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,21 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,05-6,94 (м, 5H), 4,70 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,01-1,78 (м, 8H), 1,60-1,55 (м, 4H).

Пример 115. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 115F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,00 г, 2,01 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (1,15 г, 6,03 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,923 г, 6,03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,81 г, 14,08 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли при той же температуре 2,2-дифторэтан-1-амин (2, 0,814 г, 10,06 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,00 г, 83%; MS (ESI) m/z 561,14 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (3, 1,0 г, 1,78 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (60 мл) при 0°C добавляли по каплям в течение 5 мин комплекс боран-диметилсульфид (1,35 г, 70,85 ммоль). Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединением 5%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,8 г, 82%; MS (ESI) m/z 547,20 [M+1]⁺.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 115F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4b-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 0,6 г, 1,09 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,771 г, 6,59 ммоль) и цинковую пыль (0,0085 г, 0,131 ммоль) добавляли при комнатной температуре, реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,012 г, 0,021 ммоль) и трис(дибензилденацетон)дипалладий (0,030 г, 0,032 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 8 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,230 г,

(рацемическая смесь) 42%; MS (ESI) m/z 494,32 $[M+1]^+$. Энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ [Chiralpak IA (4,6±250) мм, 5 мкм] в гексан/IPA=20/80 (об./об.).

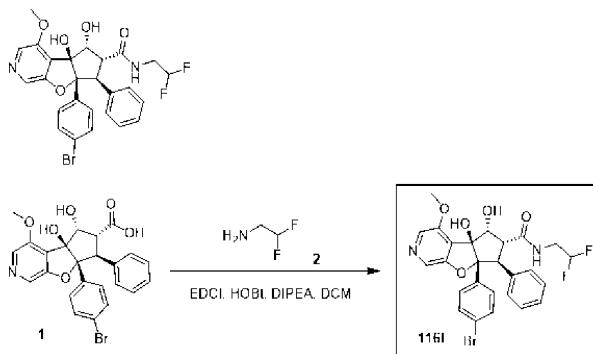
Пик 1 (соед. № 115F, 113 мг), $[\alpha]_D +48,6^\circ$ (с 0,283, CHCl_3), $R_t=6,441$ мин, э.и.: 99,66%; MS (ESI) m/z 494,32 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,36$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,36$ Гц, 2H), 7,08-7,05 (м, 3H), 7,00 (д, $J=7,28$ Гц, 2H), 6,10-5,70 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,19 (д, $J=5,16$ Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,75 (д, $J=14,24$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J=12,56$ Гц, 1H), 2,88 (т, $J=15,42$ Гц, 2H), 2,69 (т, $J=11,84$ Гц, 1H), 2,54 (м, 1H).

Пик 2 (117 мг), $[\alpha]_D -48,9^\circ$ (с 0,35, CHCl_3), $R_t=19,449$ мин, э.и.: 99,67%; MS (ESI) m/z 494,32 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,36$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,36$ Гц, 2H), 7,08-7,05 (м, 3H), 7,00 (д, $J=7,28$ Гц, 2H), 6,11-5,70 (м, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,19 (д, $J=5,16$ Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,75 (д, $J=14,24$ Гц, 1H), 3,14 (д, $J=12,56$ Гц, 1H), 2,88 (т, $J=15,42$ Гц, 2H), 2,69 (т, $J=11,84$ Гц, 1H), 2,54 (м, 1H).

Пример 116. *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксаимид (соед. № 116F)

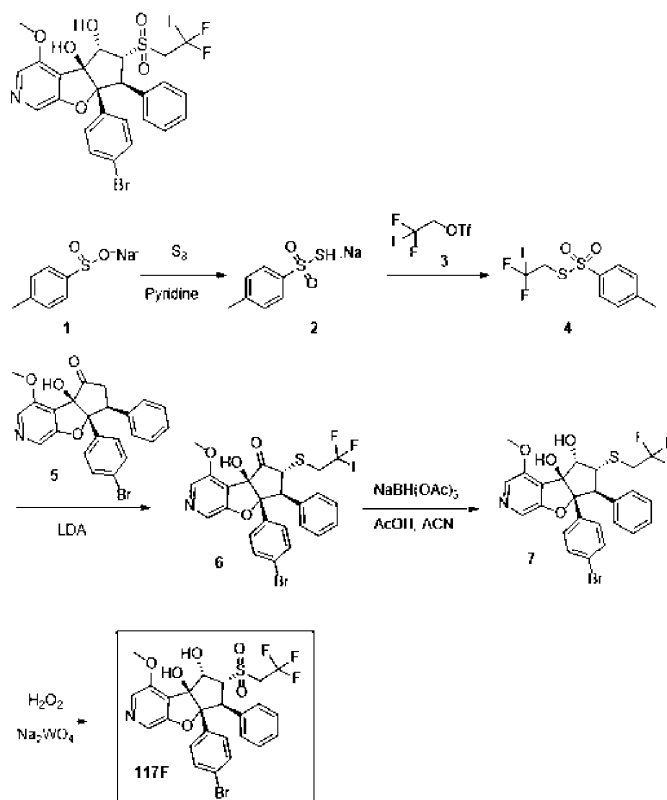


Синтез *rac*-(4aR,5S,6R,7R,7aS)-4a-(4-бромфенил)-7,7a-дигидрокси-2-(4-метоксибензил)-N,N-диметил-5-фенил-2,4a,5,6,7,7a-гексагидроциклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиразол-6-карбоксамида (соед. № 116F).

К раствору *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,07 г, 0,14 ммоль) в дихлорметане (10 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамида гидрохлорид (0,08 г, 0,42 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (0,064 г, 0,42 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,2 мл, 0,98 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли при той же температуре 2,2-дифторэтан-1-амин (0,057 г, 0,70 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч при 40°C . После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 3%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 116F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,05 г, 50,7%; MS (ESI) m/z 561,19 $[M+1]^+$; чистота: 98,25%.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,57 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,23 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,06-7,03 (м, 4H), 6,99-6,94 (м, 3H), 6,04-5,76 (м, 1H), 5,06 (д, $J=4,72$ Гц, 1H), 4,61 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J=14,08$ Гц, 1H), 3,94 (дд, $J=14,16$ и $4,72$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,48-3,36 (м, 2H).

Пример 117. *rac*-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(2,2,2-трифторэтил)сульфонил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. № 117F)



Синтез 4-метилбензолсульфонионой S-кислоты, соли натрия (2).

Раствор 4-метилбензолсульфината натрия (1, 50,0 г, 280,6 ммоль) и порошок серы (8,96 г, 59,8 ммоль) в пиридине (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения растворитель отгоняли при пониженном давлении для получения сырого продукта, который промывали н-пентаном и высушивали под вакуумом с получением 4-метилбензолсульфонионой S-кислоты, соли натрия (2) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 55,0 г, 92,0%; MS (ESI) m/z 186,97 $[M-1]^-$.

Синтез S-(2,2,2-трифторэтил)-4-метилбензолсульфониоата (4).

К раствору соли натрия 4-метилбензолсульфонионой S-кислоты (2, 10,0 г, 47,39 ммоль) в N,N-диметилформамиде (100 мл) при 0°C добавляли K_2CO_3 (6,54 г, 47,39 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (3, 13,14 г, 56,8 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли водой со льдом и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 5-10% этилацетата в гексане. Желаемые фракции концентрировали с получением S-(2,2,2-трифторэтил)-4-метилбензолсульфониоата (4) в форме бесцветной жидкости. Выход: 2,6 г, 20,0%;

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,81 (д, $J=8,32$, 2H), 7,37 (д, $J=8,16$, 2H), 3,77 (м, 2H), 2,46 (с, 3H).

Синтез гас-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(2,2,2-трифторэтил)тио)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фура[2,3-с]пиридин-5-она (6).

К раствору гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фура[2,3-с]пиридин-5-она (5, 1,0 г, 2,21 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) литий диизопропиламид (раствор 2,0 М в THF) (1,32 мл, 2,65 ммоль) добавляли при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Раствор S-(2,2,2-трифторэтил)-4-метилбензолсульфониоата (4, 1,19 г, 4,42 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли при -78°C, затем реакционную массу медленно доводили до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения охлаждали до 0°C, гасили насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения сырого продукта, который очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 5%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(2,2,2-трифторэтил)тио)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фура[2,3-с]пиридин-5-она (6) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,0 г, 80%; MS (ESI) m/z 566,35 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(2,2,2-трифторэтил)тио)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фура[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (7).

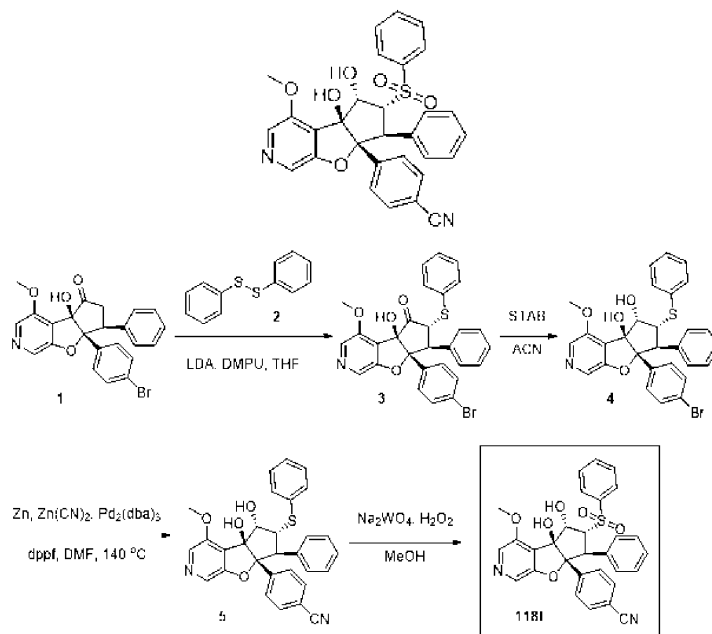
Раствор гас-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(2,2,2-трифторэтил)тио)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-она (6, 1,0 г, 1,76 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) охлаждали при 0°C, к этому раствору добавляли уксусную кислоту (1,06 г, 17,65 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (2,25 г, 10,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 5-6% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(2,2,2-трифторэтил)тио)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (7) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,81 г, 81,0%; MS (ESI) m/z 568,14 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(2,2,2-трифторэтил)сульфонил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 117F).

Раствор гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(2,2,2-трифторэтил)тио)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (7, 0,1 г, 0,175 ммоль) в метаноле (2 мл), охлаждали при 0°C, затем 30% пероксида водорода в воде (0,1 мл, 0,87 ммоль) и вольфрамат натрия (0,022 г, 0,0875 ммоль) добавляли к вышеупомянутому раствору. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения растворитель концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(2,2,2-трифторэтил)сульфонил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 117F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,009 г, 9%; MS (ESI) m/z 600,18 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,08 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,29 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,20 (д, J=9,4 Гц, 2H), 7,06 (м, 5H), 6,28 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,07 (с, 1H), 4,90 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,43 (м, 3H), 3,90 (с, 3H).

Пример 118. гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(фенилсульфонил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 118F)



Синтез гас-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(фенилтио)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-она (3).

К раствору гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-она (1, 1,0 г, 2,212 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при -15°C добавляли 1M диизопропиламида лития в тетрагидрофуране (4,42 мл, 4,424 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин при той же температуре с последующим добавлением 1,2-дифенилдисульфана (2, 0,53 г, 2,433 ммоль) и N,N-диметилпропиленмочевины (1,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. После завершения смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 45%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(фенилтио)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,9 г, 73%; MS (ESI) m/z 560,96 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(фенилтио)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору гас-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(фенилтио)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-она (3, 0,9 г, 1,60 ммоль) в ацетонитриле (36 мл) при 0°C добавляли по каплям в течение 5 мин триацетоксиборгидрид натрия (2,04 г, 9,64 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (0,96 г, 16,01 ммоль). Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 12 ч. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 65%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(фенилтио)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,6 г, 67%; MS (ESI) m/z 562,37 [M-1]⁺.

Синтез гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(фенилтио)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро [2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (5).

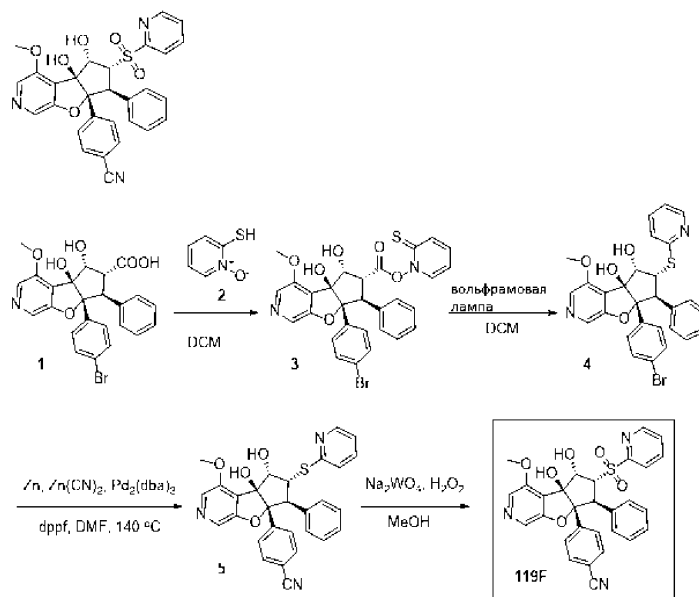
К раствору гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(фенилтио)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 0,8 г, 1,42 ммоль) в N,N-диметилформамиде (16 мл) цианид цинка (0,251 г, 2,14 ммоль) и цинковую пыль (0,01 г, 0,14 ммоль) добавляли при комнатной температуре, реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,104 г, 0,14 ммоль) и трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий (0,04 г, 0,042 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(фенилтио)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (5) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,6 г, 83%; MS (ESI) m/z 509,5 [M-1]⁺.

Синтез гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(фенилсульфонил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 118F).

К раствору гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(фенилтио)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (5, 0,1 г, 0,196 ммоль) в метаноле (2,0 мл) при 0°C 30%-й водный раствор пероксида водорода (0,11 мл, 0,984 ммоль) с последующим добавлением вольфрамата натрия (0,029 г, 0,098 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 36 ч при комнатной температуре. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли водой и экстрагировали 10%-м метанолом в дихлорметане. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(фенилсульфонил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 118F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,025 г, 23,5%; MS (ESI) m/z 541,3 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,60 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,52-7,47 (м, 4H), 7,44-7,38 (м, 4H), 6,97-6,91 (м, 5H), 6,15-6,08 (м, 2H), 5,11 (дд, J=13,8 Гц, 4,0 Гц 1H), 4,69 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,33 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H).

Пример 119. гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиридин-2-илсульфонил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 119F)



Синтез гас-2-тиоксопиридин-1(2H)-ил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,50 г, 5,03 ммоль) и 2-меркаптопиридин-1-оксида (2, 0,958 г, 7,54 ммоль) в дихлорметане (60 мл) при 0°C добавляли N,N'-дициклогексилкарбодимид (1,5 г, 7,54 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре в темноте. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали путем растирания с н-пентаном и диэтиловым эфиром с получением гас-2-тиоксопиридин-1(2H)-ил-(4bS,5R, 6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,80 г, 59%; MS (ESI) m/z 606,42 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(пиридин-2-илтио)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору гас-2-тиоксопиридин-1(2H)-ил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (3, 1,80 г, 2,97 ммоль) в сухом дихлорметане в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником при помощи вольфрамовой лампы (200 Вт) в течение 10 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 3%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(пиридин-2-илтио)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,66 г, 54%; MS (ESI) m/z 563,36 [M+1]⁺.

Синтез гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиридин-2-илтио)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (5).

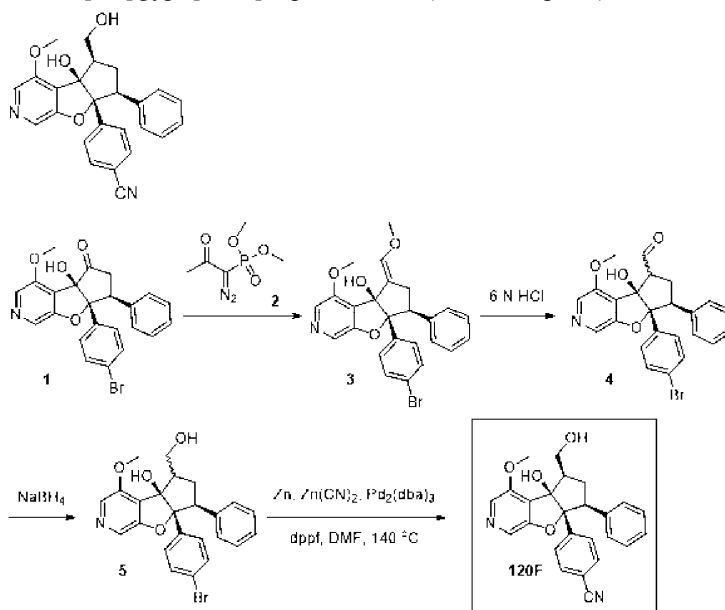
К раствору гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(пиридин-2-илтио)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 0,4 г, 0,711 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,499 г, 4,27 ммоль) и цинковую пыль (0,005 г, 0,085 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,008 г, 0,0142 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,019 г, 0,0213 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 8 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиридин-2-илтио)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (5) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,2 г, 55%; MS (ESI) m/z 510,41 [M+1]⁺.

Синтез гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиридин-2-илсульфонил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 119F).

К раствору гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиридин-2-илтио)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (5, 0,20 г, 0,392 ммоль) в метаноле (75 мл) при 0°C добавляли 30%-й водный раствор пероксида водорода (0,066 г, 1,96 ммоль) с последующим добавлением вольфрамата натрия (0,080 г, 0,275 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиридин-2-илсульфонил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. No. 119F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,025 г, 11,7%; MS (ESI) m/z 542,28 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,79 (д, $J=4,12$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,79 (т, $J=7,30$ Гц, 1H), 7,63 (т, $J=5,56$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,39-7,37 (м, 3H), 6,84 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 6,74 (т, $J=7,28$ Гц, 2H), 6,58 (д, $J=7,28$ Гц, 2H), 6,18 (с, 1H), 6,06 (д, $J=5,92$ Гц, 1H), 5,24 (дд, $J=15,64$ Гц, 4,92 Гц, 1H), 4,88 (т, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,56 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H).

Пример 120. 4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-гидрокси-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 120F)



Синтез гас-(4bR,7S,7aR,E)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-5-(метоксиметил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (3).

К раствору гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-она (1, 0,5 г, 1,105 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0°C добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (2, 0,248 мл, 1,658 ммоль), затем K_2CO_3 (0,305 г, 2,210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции смесь гасили добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия (30 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, н-пентаном и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bR,7S,7aR,E)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-5-(метоксиметил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,4 г, 75%; MS (ESI) m/z 480,18 $[M+1]^+$; 482,19 $[M+2]^+$; LCMS показывает желаемую массу в двух пиках (71%+20%).

Синтез гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-карбальдегида (4).

К раствору гас-(4bR,7S,7aR,E)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-5-(метоксиметил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (3, 0,4 г, 0,832 ммоль) в THF (6 мл) при 0°C добавляли 6N. соляную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали добавлением насыщенного бикарбоната натрия до pH ~7 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, полученный сырой продукт растирали в н-пентане и твердое вещество фильтровали с получением гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-карбальдегида (4) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 0,3 г, 79%; MS (ESI) m/z 464,12 $[M-1]^-$; 466,13 $[M-2]^-$. LCMS показывает желаемую массу в двух пиках (57%+23%).

Синтез гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (5).

К раствору гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-карбальдегида (4, 0,3 г, 0,643 ммоль) в метаноле (12 мл) при 0°C добавляли в одной части боргидрид натрия (0,06 г, 1,608 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали и гасили водой со льдом. Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, н-пентаном и смесью 10%-го эфира в пентане и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (5) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,2 г, 67%; MS (ESI) m/z 468,17 [M+1]⁺; 470,15 [M+2]⁺. LCMS показывает желаемую массу в двух пиках (82%+7%).

Синтез 4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-гидрокси-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 120F).

К раствору гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (5, 0,30 г, 0,64 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6,0 мл) цианид цинка (0,112 г, 0,96 ммоль) и цинковую пыль (0,0041 г, 0,064 ммоль) добавляли при комнатной температуре и смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. 1,1'-бис(Дифенилфосфино)ферроцен (0,046 г, 0,064 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,017 г, 0,0192 ммоль) добавляли к вышеупомянутой реакционной смеси и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-гидрокси-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,2 г, 75% (рацемическая смесь); MS (ESI) m/z 415,42 [M+1]⁺; энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IC (4,6±250) мм, 5 мкм] с изократической смесью 0,1% триэтиламина в н-гексане/изопропанол 80/20 об./об.

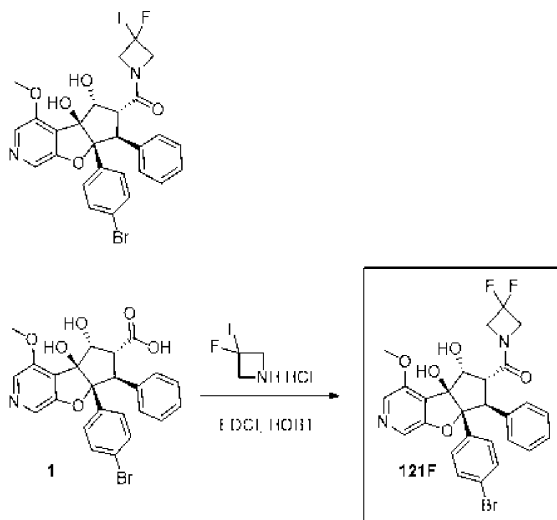
Пик 1 (соед. № 120F, 50 мг), [α]_D -74,5° (с 0,22, CDCl₃), R_t=28,294 мин, э.и. = 99,64%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,16 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,28 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,28 Гц, 2H), 7,11 (м, 3H), 6,97 (д, J=7,28 Гц, 2H), 5,49 (с, 1H), 4,60 (т, J=5,16 Гц, 1H), 4,09 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (т, J=6,68 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=5,6 Гц, J=5,48 Гц, 1H), 2,71 (д, J=Гц, 1H), 2,42 (д, J=7,12 Гц, 1H), 2,25 (т, J=6,12 Гц, 1H);

пик 2 (45 мг), [α]_D +75,0° (с 0,20, CDCl₃), R_t=38,405 мин, э.и. >99%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,16 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,36 Гц, 2H), 7,41 (д, J=8,24 Гц, 2H), 7,11 (м, 3H), 6,97 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,49 (с, 1H), 4,60 (т, J=4,12 Гц, 1H), 4,09 (т, J=5,72 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,93 (т, J=6,96 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=5,88 Гц, J=5,72 Гц, 1H), 2,75 (т, J=8,08 Гц, 1H), 2,45 (д, J=9,4 Гц, 1H), 2,25 (т, J=6,68 Гц, 1H).

Пример 121. гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон (соед. № 121F)

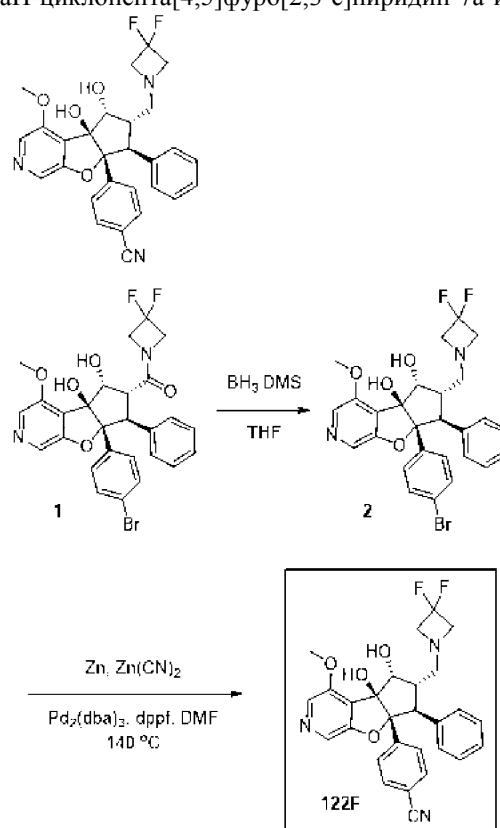


Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (соед. № 121F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,50 г, 3,01 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (1,72 г, 9,05 ммоль), гидроксибензотриазол (1,40 г, 9,045 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (3,20 г, 18,1 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. 3,3-Дифторазетидин гидрохлорид (1,16 г, 9,05 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (соед. № 121F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,20 г, 70%; MS (ESI) m/z 573,18 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,21 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,08-7,03 (м, 4H), 6,99 (м, 3H), 5,67 (с, 1H), 5,34 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,15 (д, J=11,2 Гц, 1H), 4,75 (м, 2H), 4,36 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,22 (с уш. , 3H), 4,02 (дд, J=13,6, 5,2 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H).

Пример 122. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 122F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (1, 1,20 г, 2,09 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (1,90 мл, 20,9 ммоль) добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,60 г, 51%; MS (ESI) m/z 559,24 [M+1]⁺.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 122F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,60 г, 1,04 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,60 г, 5,23 ммоль) и цинковую пыль (0,0079 г, 0,124 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,012 г, 0,0208 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,028 г, 0,0312 ммоль), дегазировали в течение 5 мин дополнительно и нагревали смесь при 140°C в течение 1 ч. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,330 г, (рацемический) 61%, MS (ESI) m/z 506,27 $[M+1]^+$. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IC (4,6±250) мм, 5 мкм] в изократической смеси 0,1% триэтиламина в гексане/изопропанол 80/20 об./об.

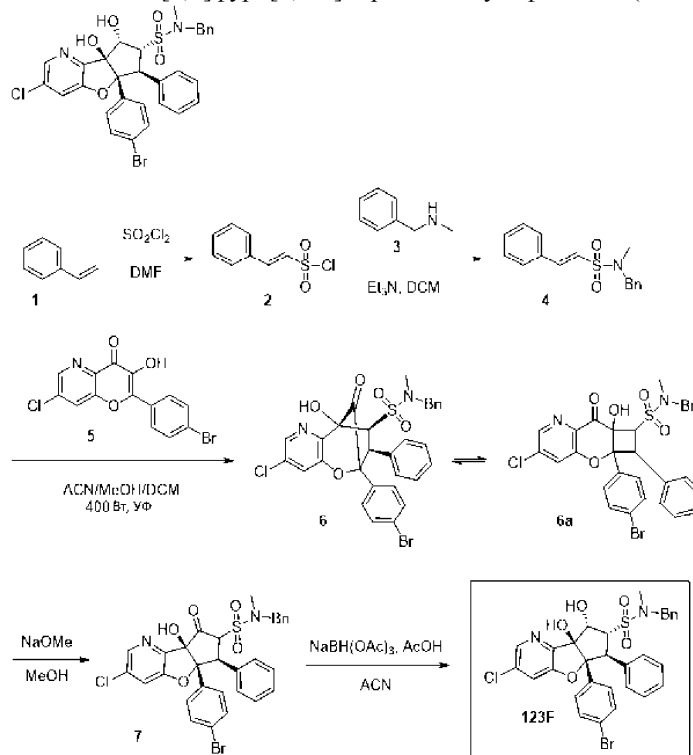
Пик 1 (80 мг), $[\alpha]_D -8,1^\circ$ (с 0,43, CHCl_3), $R_t=10,350$ мин, э.и.=99, 54%,

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,10 (м, 2H), 7,02 (м, 3H), 5,74 (с, 1H), 5,23 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,48 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,88 (с, 1H), 3,81 (д, $J=14$ Гц, 1H), 3,67 (м, 4H), 3,05 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,50 (с ушир., 1H);

Пик 2 (соед. № 122F, 85 мг), $[\alpha]_D +9,0^\circ$ (с 0,43, CHCl_3), $R_t=14,833$ мин, э.и.=99, 18%,

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,10 (м, 2H), 7,02 (м, 3H), 5,74 (с, 1H), 5,23 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,48 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,88 (с, 1H), 3,81 (д, $J=14$ Гц, 1H), 3,67 (м, 4H), 3,05 (м, 1H), 2,80 (м, 1H), 2,50 (с ушир., 1H).

Пример 123. гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианопенил)-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамид (соед. № 123F)



Синтез ((E)-2-фенилэтен-1-сульфонил хлорида (2).

К раствору стирола (1, 55,00 г, 528,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) при 0°C добавляли сульфурил хлорид (142,0 г, 1 056,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения смесь гасили ледяной водой (500 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (1000 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали, затем концентрировали при пониженном давлении с получением (E)-2-фенилэтен-1-сульфонил хлорида (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 90,0 г, сырой продукт.

Синтез (E)-N-бензил-N-метил-2-фенилэтен-1-сульфонамид (4).

К раствору (E)-2-фенилэтен-1-сульфонил хлорида (2, 35,00 г, 173,26 ммоль) в дихлорметане (100

мл) добавляли триэтиламин (25,0 мл, 173,26 ммоль) и N-метил-1-фенилметанамин (3, 20 мл, 156,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Смесь гасили ледяным водным раствором бикарбоната натрия (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (1000 мл). Органический слой промывали водой и соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100-200 меш) с использованием 50%-го этилацетата в гексанах в качестве элюентов. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (E)-N-бензил-N-метил-2-фенилэтен-1-сульфонамида (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 9,0 г, 18%; MS (ESI) m/z 288,23 $[M+1]^+$.

Синтез N-бензил-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7a-гидрокси-N-метил-8-оксо-6-фенил-5a,6,7a,8-тетрагидро-1H-циклобута[5,6]пирано[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (6 и 6a).

Раствор 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-4H-пирано[3,2-b]пиридин-4-она (5, 3,0 г, 8,54 ммоль) и (E)-N-бензил-N-метил-2-фенилэтен-1-сульфонамида (4, 7,0 г, 25,64 ммоль) в дихлорметане (100 мл), ацетонитриле (50 мл) и метаноле (50 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 96 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля (100-200 меш) с элюированием соединения этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении, получая N-бензил-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7a-гидрокси-N-метил-8-оксо-6-фенил-5a,6,7a,8-тетрагидро-7H-циклобута[5,6]пирано[3,2-b]пиридин-7-сульфонамид (6 и 6a) в форме липкого твердого вещества коричневого цвета. Выход: 1,3 г, сырой продукт.

Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-N-бензил-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N-метил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (7).

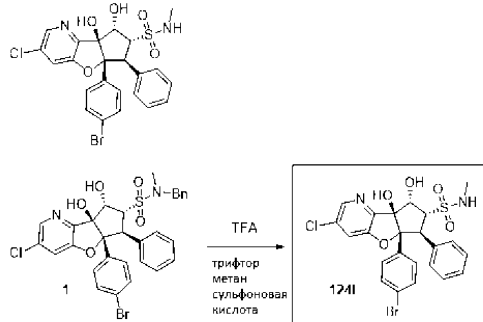
Сырое соединение N-бензил-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7a-гидрокси-N-метил-8-оксо-6-фенил-5a,6,7a,8-тетрагидро-7H-циклобута[5,6]пирано[3,2-b]пиридин-7-сульфонамид (6 и 6a, 1,30 г) суспендировали в метаноле (15 мл) и обрабатывали 25%-м раствором метоксида натрия в метаноле (15 мл). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,8aR)-N-бензил-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N-метил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (7) в форме липкого твердого вещества коричневого цвета. Выход: 1,3 г, сырой продукт.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-N-бензил-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (соед. № 123F).

К раствору триацетоксиборгидрида натрия (1,20 г, 5,64 ммоль), гас-(5aR,6S,8aR)-N-бензил-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N-метил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (7, 0,6 г, 0,94 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,56 г, 9,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г колонка RediSep) с использованием 50%-го этилацетата в гексанах в качестве элюентов. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-N-бензил-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (соед. № 123F) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,23 г, 39,0%; MS (ESI) m/z 641,09 $[M+1]^+$; СВЭЖХ 98,0%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,67 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 3H), 7,26-7,23 (м, 4H), 7,20-7,15 (м, 4H), 7,12-7,02 (м, 3H), 6,36 (с, 1H), 6,02 (с, 1H), 4,99 (дд, J=4,7 Гц, 13,6 Гц, 1H), 4,70 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,59 (д, J=13,7 Гц, 1H), 4,00 (д, J=15,8 Гц, 1H), 3,75 (м, 1H), 2,37 (с, 3H).

Пример 124. гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамид (соед. № 124F)

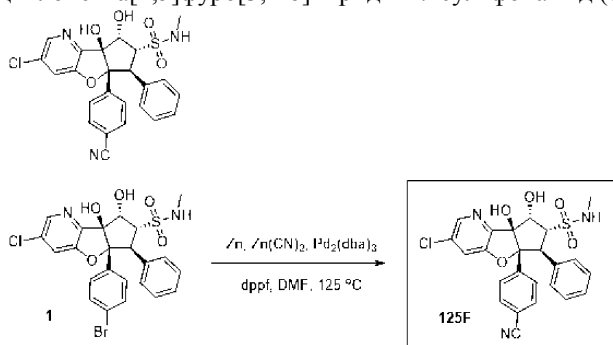


Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (соед. № 124F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-N-бензил-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (1, 0,190 г, 0,290 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,0 мл) и трифторметансульфоновую кислоту (2,0 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-[5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (соед. № 124F) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,18 г, 92,0%; MS (ESI) m/z 550,9 [M+1]⁺; СВЭЖХ 99,3%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,20 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,66 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,14 (д, J=8,6 Гц, 4H), 7,08-6,95 (м, 3H), 6,28 (с ушир., 1H), 6,27-6,25 (м, 1H), 5,84 (с ушир., 1H), 4,79 (дд, J=4,3 Гц, 13,5 Гц, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,55 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,43 (д, J=4,8 Гц, 3H).

Пример 125. гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамид (соед. № 125F)

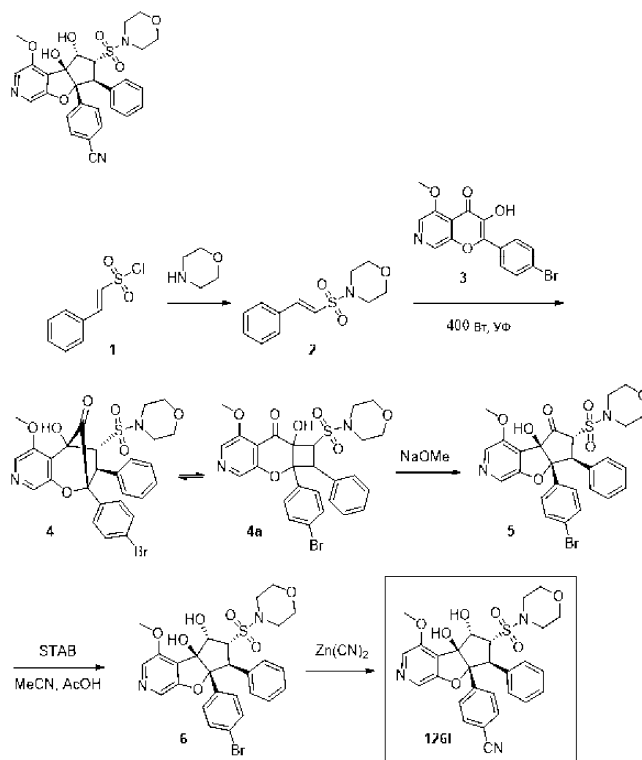


Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (соед. № 125F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (1, 0,065 г, 0,11 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,0 мл) цианид цинка (0,028 г, 0,23 ммоль) и цинковую пыль (0,031 г, 0,472 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (1 мг, 0,0024 ммоль) и трис(дифенилиденацетон)дипалладий (2 мг, 0,0024 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и нагревали смесь при 125°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г колонка RediSep) с использованием смеси 3% метанола:дихлорметан в качестве элюента, далее очищали обратной препаративной ВЭЖХ. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-сульфонамида (соед. № 125F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 4 мг, 4% (рацемическая смесь). MS (ESI) m/z 498,17 [M+1]⁺; СВЭЖХ 98,3%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,21 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,16 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,01 (т, J=7,2 Гц, 3H), 6,41 (с, 1H), 6,30 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,90 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,90 (дд, J=4,0 Гц, 13,4 Гц, 1H), 4,69 (м, 1H), 4,60 (д, J=13,8, 1H), 2,50 (с, 3H).

Пример 126. 4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(морфолиносulfonyl)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-c]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 126F)



Синтез (Е)-4-(стирилсульфонил)морфолина (2).

К раствору морфолина (0,65 мл, 355,3 ммоль) в дихлорметане (700 мл) при 0°C добавляли по каплям в течение 15 мин триэтиламин (109,4 мл, 888,2 ммоль) и раствор (Е)-2-фенилэтен-1-сульфонил хлорида (1, 60,0 мл, 296,0 ммоль) в дихлорметане. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном (500 мл) и водой (250 мл). Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 20%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением (Е)-4-(стирилсульфонил)морфолина (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 38,0 г, 50,6%; MS (ESI) m/z 254,19 $[M-1]^+$.

Синтез *гас*-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-6-метокси-4-(морфолиносulfonyl)-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-10-она (4).

Раствор *гас*-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-6-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (3, 5,0 г, 14,36 ммоль) и (Е)-4-(стирилсульфонил)морфолина (2, 36,86 г, 113,4 ммоль) в дихлорметане (150 мл), ацетонитриле (150 мл) и метаноле (150 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 72 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *гас*-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-6-метокси-4-(морфолиносulfonyl)-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-10-она (4) в форме твердого вещества желто-коричневого цвета. Выход: 4,05 г, сырой продукт. MS (ESI) m/z 601,42 $[M-1]^+$.

Синтез *гас*-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-6-(морфолиносulfonyl)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-она (5).

Раствор *гас*-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-6-метокси-4-(морфолиносulfonyl)-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-10-она (4, 2,0 г, 3,32 ммоль) суспендировали в метаноле (40 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (7,1 мл, 33,25). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением *гас*-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-6-(морфолиносulfonyl)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-она (5) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 1,8 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 601,31 $[M+1]^+$.

Синтез *гас*-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(морфолиносulfonyl)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (6).

Раствор *гас*-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-6-(морфолиносulfonyl)-7-

фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-он (5, 2,0 г, 3,32 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) охлаждали при 0°C, добавляли уксусную кислоту (1,99 г, 33,25 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (7,21 г, 33,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(морфолиносulфонил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (6) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,4 г, 20%; MS (ESI) m/z 601,41 [M-1]⁻.

Синтез 4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-гидрокси-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 126F).

К раствору гас-(4bS,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(морфолиносulфонил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (6, 0,4 г, 0,662 ммоль) в N,N-диметилформамиде (8,0 мл) цианид цинка (0,468 г, 3,97 ммоль) и цинк (0,0052 г, 0,079 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,0096 г, 0,0132 ммоль) и трис(дибензилиден-ацетон)дипалладий (0,0018 г, 0,00199 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 2-3% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5S,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(морфолиносulфонил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,28 г, 77%. (Рацемическая смесь); MS (ESI) m/z 550,41 [M+1]⁺; энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6±250) мм, 5 мкм] с изократической смесью гексан/этанол 25/75 об./об. с получением

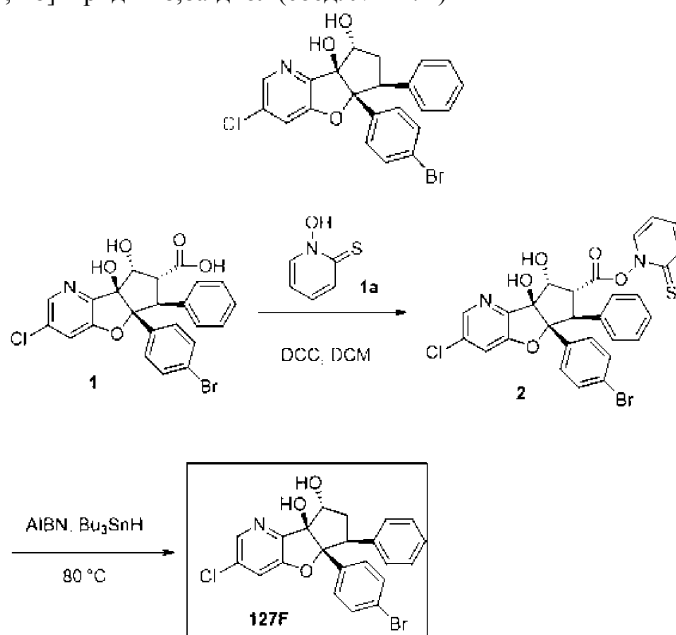
пики 1 (соед. № 126F, 50 мг), $[\alpha]_D +49,5^\circ$ (с 0,20, DMSO), $R_t=8,916$ мин, э.и. >99%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,51 (м, 4H), 7,14 (д, J=7,28 Гц, 2H), 7,06 (м, 3H), 6,02 (с ушир., 2H), 4,96 (дд, J=3,88 Гц, J=3,96 Гц, 1H), 4,72 (д, J=3,72 Гц, 1H), 4,49 (д, J=13,72 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,41 (м, 4H), 2,96 (д, J=12,88 Гц, 2H), 2,86 (д, J=8,4 Гц, 2H);

пики 2 (50 мг), $[\alpha]_D -47,5^\circ$ (с 0,29, DMSO), $R_t=22,074$ мин, э.и. >97%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,07 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,50 (м, 4H), 7,14 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,05 (м, 3H), 6,02 (с ушир., 2H), 4,95 (дд, J=9,64 Гц, 1H), 4,72 (д, J=4,04 Гц, 1H), 4,49 (д, J=13,68 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,40 (м, 4H), 2,97 (д, J=9,92 Гц, 2H), 2,86 (д, J=5,76 Гц, 2H).

Пример 127. гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 127F)



Синтез гас-2-тиоксопиридин-1(2H)-ил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2).

К смеси гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-

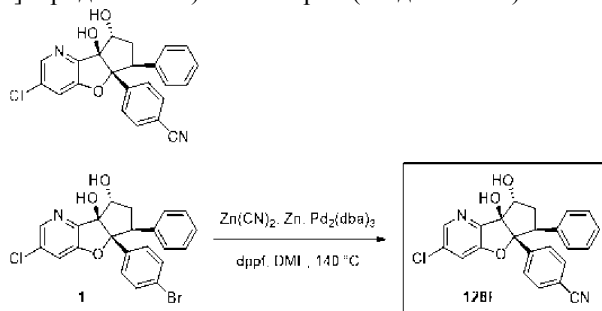
тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 350 мг, 0,70 ммоль) и 1-гидрокси-2-(1H)-тиокетона (1a, 443 мг, 3,48 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N,N'-дициклогексилкарбодиимид (0,16 мл, 1,04 ммоль) и энергично перемешивали в течение 4 ч. Анализ LCMS показал полное потребление исходного кислотного материала и присутствие желаемого продукта. Реакционную смесь фильтровали для удаления мочевины и концентрировали для получения сырого желаемого продукта, гас-2-тиоксопиридин-1(2H)-ил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2). MS (ESI) m/z 611,2 $[M+1]^+$. Сырой продукт использовали непосредственно на следующей стадии.

Синтез гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 127F).

Сырой материал, гас-2-тиоксопиридин-1(2H)-ил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (2) в бензоле (50 мл) обрабатывали трибутилстаганном (0,55 мл, 2,03 ммоль) и азо-бис-изобутиронитрилом (22 мг, 0,14 ммоль) и нагревали при 80°C и энергично перемешивали в отсутствие света в течение 3 ч. После этого реакционную смесь концентрировали в вакууме, повторно растворяли в N,N-диметилформамиде и фильтровали через мембрану 5 мкм. Сырой материал очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 127F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,031 г, 10%; MS (ESI) m/z 460,1 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,30-7,26 (м, 2H), 7,21-7,13 (м, 3H), 7,05-7,01 (м, 4H), 5,01 (дд, J=5,7, 3,4 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=11,6, 6,7 Гц, 1H), 2,89-2,78 (м, 1H).

Пример 128. гас-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 128F)

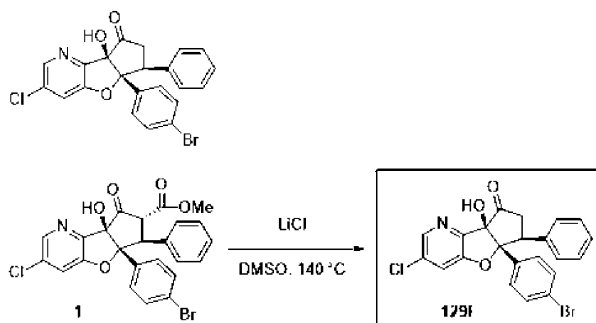


Синтез гас-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 128F).

К раствору гас-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (1, 10 мг, 0,020 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли цианид цинка (17 мг, 0,14 ммоль) и цинк (1 мг, 0,015 ммоль) и дегазировали смесь азотом в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (1 мг, 0,0015 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (1 мг, 0,0011 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин с последующим нагреванием реакционной смеси при 140°C в течение 1 ч. После завершения реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой, чтобы получить желаемый продукт, который затем очищали препаративной тонкослойной хроматографией (дихлорметан/MeOH) и препаративной ВЭЖХ с получением гас-4-((5aR,6S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 128F) в форме белого порошка. Выход: 0,0015 г, 15,6%; MS (ESI) m/z 405,1 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (300 МГц, [лороформ-d) δ 8,21 (с, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,47-7,38 (м, 2H), 7,36-7,26 (м, 2H), 7,17-7,12 (м, 3H), 7,01-6,97 (м, 2H), 5,00 (дд, J=5,7, 2,7 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=12,4, 6,7 Гц, 1H), 2,87 (td, J=13,2, 5,6 Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H).

Пример 129. гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-он (соед. № 129F)

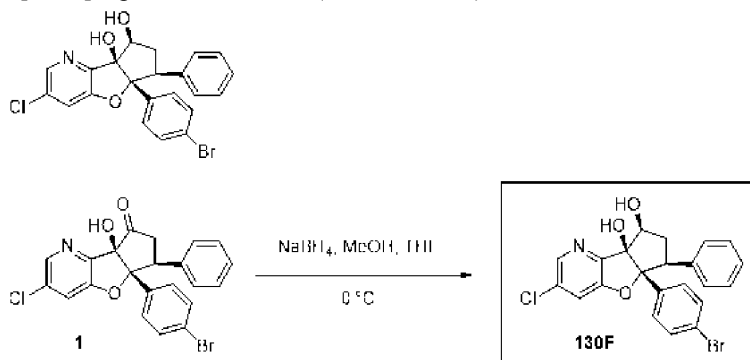


Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (соед. № 129F).

Смесь гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (1, 500 мг, 0,97 ммоль) и хлорида лития (0,21 мл, 1,94 ммоль) в диметил сульфоксиде (5 мл) нагревали до 140°C и перемешивали в течение 4 ч. Анализ LCMS реакционной смеси показал полное превращение в желаемый продукт. Реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (соед. № 129F) в форме белого порошка. Выход: 0,350 г, 79%; MS (ESI) m/z 458,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,30 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,52 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,21-7,16 (м, 3H), 6,99-6,93 (м, 4H), 3,91-3,76 (м, 2H), 3,10 (дд, J=10,9, 1,9 Гц, 2H).

Пример 130. гас-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 130F)

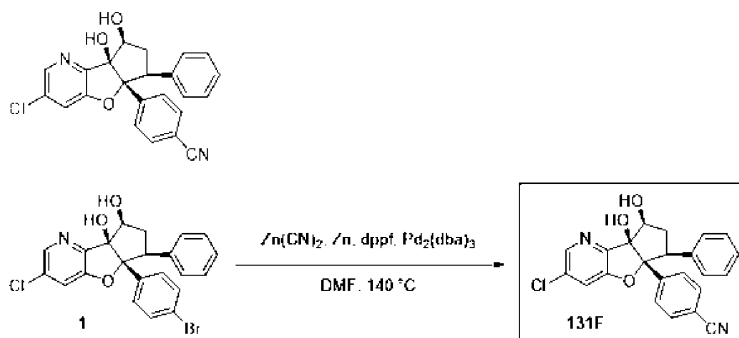


Синтез гас-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 130F).

К раствору гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (1, 43 мг, 0,09 ммоль) в метаноле (1 мл) и THF (1 мл) при 0°C добавляли боргидрид натрия (11 мг, 0,28 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (3±50 мл), промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄. Сырой материал очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 130F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,023 г, 53%; MS (ESI) m/z 476,35 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,22 (с, 1H), 7,60 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,38-7,25 (м, 2H), 7,19-7,05 (м, 5H), 6,96 (дд, J=6,7, 2,9 Гц, 2H), 4,91-4,79 (м, 1H), 3,37 (дд, J=14,9, 6,5 Гц, 1H), 2,70 (дт, J=13,9, 7,1 Гц, 1H), 2,48 (дт, J=14,2, 8,6 Гц, 1H).

Пример 131. гас-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 131F)

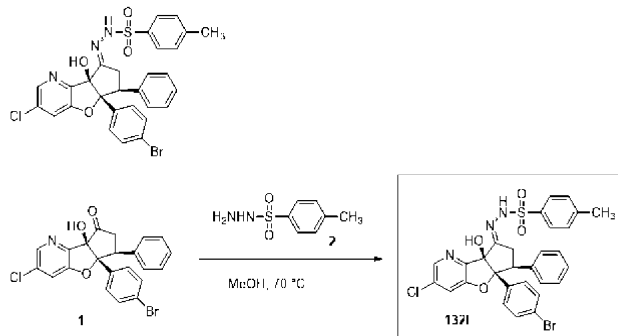


Синтез гас-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 131F).

Смесь гас-(5aR,6S,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (1, 19,4 мг, 0,04000 ммоль), цианида цинка (29,79 мг, 0,25000 ммоль) и цинка (0,41 мг, 0,01000 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) дегазировали азотом в течение 15 мин. Добавляли бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,47 мг, 0 ммоль), трис(дифенилиденацетон)дипалладий (1,16 мг, 0 ммоль) и дегазировали в течение еще 5 мин с последующим нагреванием реакционной смеси при 140°C в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((5aR,6S,8S,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 131F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,006 г, 35%; MS (ESI) m/z 405,0 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,23 (с, 1H), 7,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=41,6 Гц, 4H), 7,11 (т, J=3,2 Гц, 3H), 6,96-6,88 (м, 2H), 4,86 (т, J=7,7 Гц, 1H), 3,41 (дд, J=14,7, 6,7 Гц, 1H), 2,76-2,63 (м, 1H), 1,25 (с, 1H).

Пример 132. гас-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-илиден)-4-метилбензолсульфоногидразид (соед. № 132F)

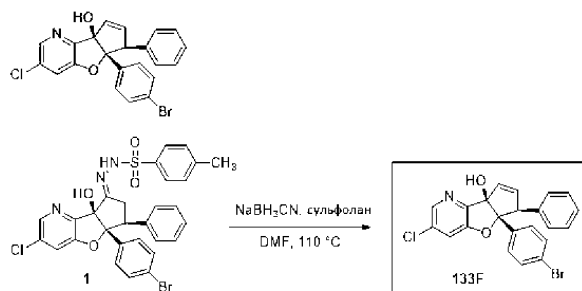


Синтез гас-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-илиден)-4-метилбензолсульфоногидразида (соед. № 132F).

К раствору гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (1, 194 мг, 0,42000 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли 4-метилбензолсульфоногидразид (2, 87,01 мг, 0,47000 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при 70°C. После охлаждения осевшего продукта продукт фильтровали и промывали диэтиловым эфиром с получением гас-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-илиден)-4-метилбензолсульфоногидразида (соед. № 132F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,090 г, 34%; MS (ESI) m/z 476,35 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,60 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,98-7,83 (м, 3H), 7,48 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,36-7,25 (м, 2H), 7,11 (кд, J=5,4, 4,8, 3,1 Гц, 3H), 6,98-6,81 (м, 4H), 6,26 (с, 1H), 3,57 (дд, J=12,1, 9,6 Гц, 1H), 3,16-2,90 (м, 2H), 2,45 (с, 3H).

Пример 133. гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6-дигидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ол (соед. № 133F)

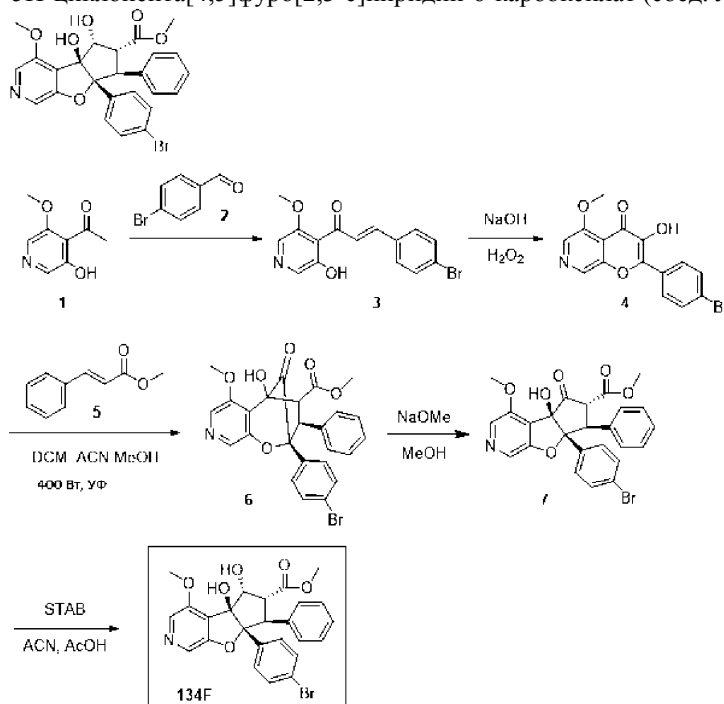


Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6-дигидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро [3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 133F).

Раствор гас-N'-((5aR,6S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-илиден)-4-метилбензолсульфоногидразида (1, 50 мг, 0,08000 ммоль) в диметилформамиде (1 мл) и сульфолане (1 мл, 0,08000 ммоль) обрабатывали цианоборгидридом натрия (24,32 мг, 0,64000 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 4 ч. Анализ реакции LCMS показал потребление исходного материала и массу продукта. Добавляли воду (0,1 мл) и реакционную смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ затем флэш-хроматографией на колонке с нормальной фазой с получением гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6-дигидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 133F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,002 г, 35%; MS (ESI) m/z 476,35 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,11 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,57-7,45 (м, 1H), 7,42-7,09 (м, 5H), 7,06-6,95 (м, 3H), 6,41 (ддд, $J=20,7, 5,9, 2,2$ Гц, 2H), 5,32 (с, 6H), 4,52 (т, $J=2,2$ Гц, 1H).

Пример 134. гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (соед. № 134F)



Синтез (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)этан-1-она (1, 200,0 г, 1,197 моль) в метаноле (1000 мл) добавляли гидроксид натрия (143,7 г, 3,59 ммоль) с последующим добавлением 4-бромбензальдегида (2, 221,56 г, 1 197,57 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакцию массу охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (2000 мл). Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали. Полученное твердое вещество растирали с пентаном, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 400,0 г, 96%; MS (ESI) m/z 332,0 $[M-1]^-$.

Синтез 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4H-пирано[2,3-c]пиридин-4-она (4).

К раствору (E)-3-(4-бромфенил)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (3, 5±40 г, 600,06 ммоль) в этаноле (6,0 л) при 0°C добавляли гидроксид натрия (28,8 г, 720,72 ммоль) с последующим добавлением 30%-го водного раствора пероксида водорода (429,25 мл, 4204,2 ммоль). Реакционную

смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали для получения сырого соединения. Полученный сырой продукт растирали с этанолом, фильтровали и высушивали под вакуумом, получая 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-он (4) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 54,0 г, 26,0%; MS (ESI) m/z 348,3 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(2R,3R,4R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6).

Раствор 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4, 50,0 г, 144,5 ммоль) и метилциннамата (5, 234,0 г, 1445,0 ммоль) в дихлорметане (1200 мл), ацетонитриле (600 мл) и метаноле (600 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 48 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(2R,3R,4R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6) в форме твердого вещества желто-коричневого цвета. Выход: 7 0,0 г, сырой продукт. MS (ESI) m/z 508,42 [M-1]⁻.

Синтез гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7).

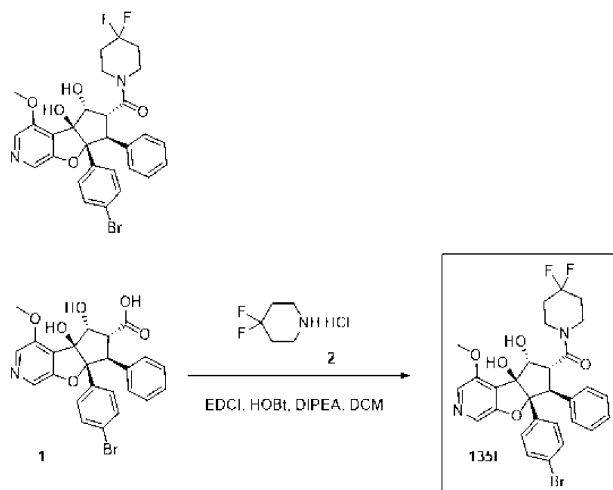
Сырой гас-метил-(2R,3R,4R)-2-(4-бромфенил)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилат (6, 70,0 г) суспендировали в метаноле (700 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (222 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония, осажденное твердое вещество фильтровали и промывали водой и высушивали под вакуумом. Полученное твердое вещество перемешивали в диэтиловом эфире и фильтровали, промывали гексаном и высушивали под вакуумом с получением гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 60,0 г, 85,7%; MS (ESI) m/z 510,3 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (соед. № 134F).

К раствору гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7, 60,0 г, 117,6 ммоль) в ацетонитриле (600 мл) и уксусной кислоте (42,0 мл, 705,0 ммоль) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (149,6 г, 705,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюентов. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (соед. № 134F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 26,0 г, 43,2%; MS (ESI) m/z 512,18 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,64 Гц, 2H), 7,08-7,04 (м, 4H), 7,0-6,95 (м, 3H), 5,75 (с, 1H), 5,60 (д, J=5,72 Гц, 1H), 4,68 (т, J=6,18 Гц, 1H), 4,33 (д, J=14,36 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=14,18, 4,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,56 (с, 3H).

Пример 135. гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанон (соед. № 135F)

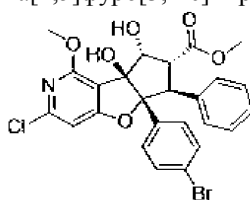


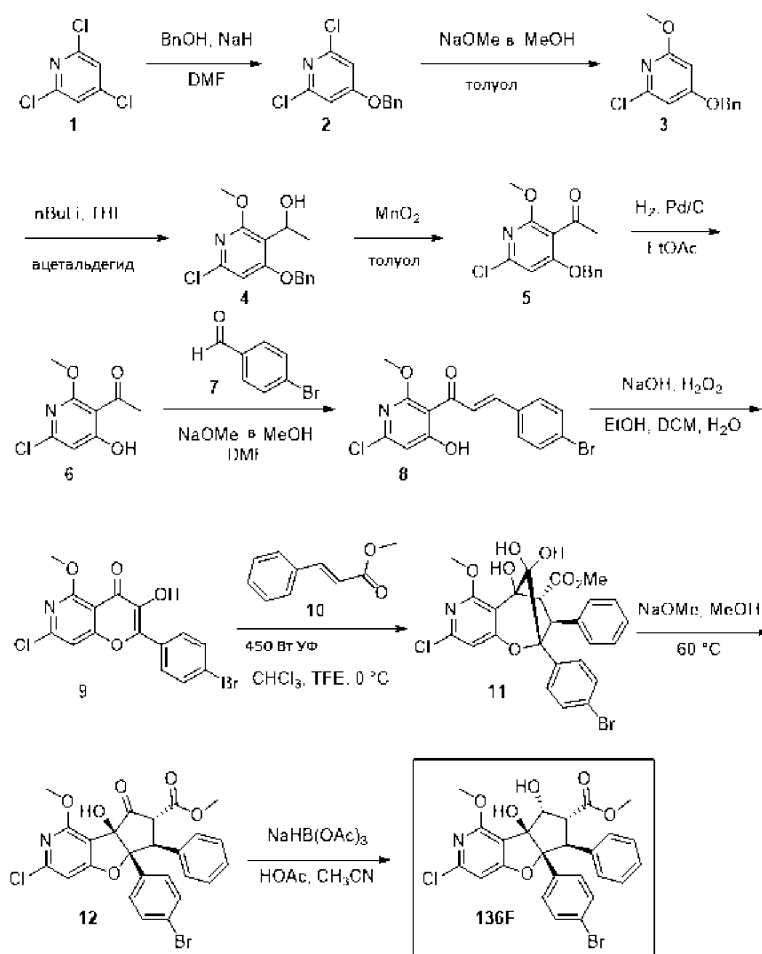
Синтез *rac*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанона (соед. № 135F).

К раствору *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,9 г, 1,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли при 0°C 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид гидрохлорид (1,03 г, 5,41 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (0,72 г, 5,41 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,65 мл, 9,12 ммоль) и перемешивали в течение 5 мин, после чего 4,4-дифторпиперидингидрохлорид (2, 1,4 г, 9,12 ммоль) добавляли при той же температуре, смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя 0-4% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали с получением *rac*-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанона (соед. № 135F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,67 г, 67%; MS (ESI) m/z 601,01 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,20 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,08 (д, $J=7,8$ Гц, 2H), 7,05-7,01 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 3H), 5,73 (с, 1H), 5,29 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,71 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,26 (дд, $J=13,6, 5,6$ Гц, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,79-3,69 (м, 2H), 3,38 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 1,88 (м, 2H).

Пример 136. *rac*-Метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилат (соед. № 136F)





Синтез 4-(бензилокси)-2,6-дихлорпиридина (2).

Гидрид натрия (60% в минеральном масле) (14,22 г, 355,6 ммоль) добавляли в четырех частях к перемешиваемому раствору 2,4,6-трихлорпиридина (1, 58,98 г, 323,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (473 мл) при 0°C в атмосфере азота. Через 5 мин бензиловый спирт (33,45 мл, 323,3 ммоль) добавляли по каплям через дополнительный раструб за 1,5 ч. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в атмосфере азота в течение 2,5 ч. Воду (5 мл) добавляли по каплям очень медленно при 0°C, затем реакционную смесь выливали в энергично перемешиваемую воду (580 мл). Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией, промывали водой и высушивали на воздухе в течение ночи с получением 65,44 г твердого вещества грязно-белого цвета. Твердые вещества растворяли в горячем EtOAc и фильтровали. Фильтрат концентрировали на ротационном испарителе. Остаток перекристаллизовывали из 2% EtOAc в гексанах с получением 4-(бензилокси)-2,6-дихлорпиридина (2) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 55,10 г, 67%; MS (ESI) m/z 254,0 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,48-7,34 (м, 5H), 7,29 (с, 2H), 5,27 (с, 2H).

Синтез 4-(бензилокси)-2-хлор-6-метоксипиридина (3).

Метоксид натрия (25 вес.% в метаноле) (58,04 мл, 253,9 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-бензилокси-2,6-дихлорпиридина (2, 54,86 г, 215,9 ммоль) в толуоле (910 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь энергично перемешивали и нагревали при 70°C с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 9 ч. Полученную смесь разделяли между водой и диэтиловым эфиром. Органические фракции промывали водой и соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе, очищали хроматографией на силикагеле (0,5-1-3% EtOAc в гексанах) с получением 4-(бензилокси)-2-хлор-6-метоксипиридина (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 35,51 г, 66%; R_f <3, 33 (10%-й EtOAc/гексаны); MS (ESI) m/z 250,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,47-7,32 (м, 5H), 6,81 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,46 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,81 (с, 3H).

Синтез 1-(4-(бензилокси)-6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ола (4).

Безводный ацетальдегид от Sigma-Aldrich (00070) высушивали на молекулярных ситах 4 Å до использования. Перемешиваемый раствор 4-бензилокси-2-хлор-6-метоксипиридина (3, 31,89 г, 127,7 ммоль) в THF (480 мл) охлаждали на ванне сухой лед/ацетон до -75°C в течение 15 мин. Н-бутиллитий

(2,5М в гексанах) (61,3 мл, 153,3 ммоль) медленно добавляли за 10 мин. Полученный темно-желтый раствор перемешивали в течение 30 мин при -75°C и затем добавляли ацетальдегид (14,35 мл, 255,4 ммоль). Через 10 мин добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (45 мл) и полученную смесь разделяли между водной и этилацетатом. Органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали на ротационном испарителе. Сырой материал забирали в 10% EtOAc в гексанах и очищали хроматографией на силикагеле (3-6-15% EtOAc в гексанах) с получением 1-(4-(бензилокси)-6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ола (4) в форме бесцветного масла, которое представляло собой 10:1 смесь региоизомеров. Выход: 32,24 г, 83%; MS (ESI) m/z 294,1 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,49-7,31 (м, 5H), 6,93 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 5,14 (р, $J=6,5$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J=6$, 1 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 1,39 (д, $J=6,7$ Гц, 3H). Региоизомеры могут быть разделены осторожной хроматографией на силикагеле.

Синтез 1-(4-(бензилокси)-6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она (5).

Оксид марганца(IV) (26,41 г, 303,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(4-(бензилокси)-6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-ола (4, 29,75 г, 101,3 ммоль) в толуоле (400 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь энергично перемешивали и нагревали при 60°C с обратным холодильником в атмосфере азота. Через 24 ч добавляли дополнительное количество оксида марганца(IV) (26,41 г, 303,8 ммоль), и нагревание продолжали при 60°C. Через 48 ч добавляли дополнительное количество оксида марганца(IV) (20,00 г, 230,0 ммоль), нагревание продолжали при 60°C. Через 73 ч добавляли дополнительное количество оксида марганца(IV) (10,00 г, 115,0 ммоль), и нагревание продолжали при 60°C для общего времени реакции 90 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через Целит и осадок после фильтрации промывали полностью с использованием EtOAc. Фильтрат концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (1-4-10% EtOAc/гексаны) с получением 1-(4-(бензилокси)-6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она (5) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 23,36 г, 79%; MS (ESI) m/z 292,2 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47-7,32 (м, 5H), 7,11 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

Синтез 1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она (6).

1-(4-(Бензилокси)-6-хлор-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-он (5, 23,35 г, 80,04 ммоль) растворяли в этилацетате (600 мл) при перемешивании в 2 л круглодонной колбе. Присоединяли коллектор комбинации вакуум/азот/водород и атмосферу в колбе удаляли и заменяли аргоном. Добавляли 10%-й палладий на углеводе (188 мг, 1,88 ммоль) и атмосферу в колбе удаляли и заменяли водородом. Полученную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре под водородом в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через Целит и осадок после фильтрации тщательно промывали EtOAc. Фильтрат концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (изократическая смесь 1% этилацетата в гексанах) с получением 1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она (6) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 14,15 г, 88%; MS (ESI) m/z 202,2 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,02 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 2,53 (с, 3H).

Синтез (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)проп-2-ен-1-он (8).

К 1 л круглодонной колбе с магнитной мешалкой добавляли последовательно: 1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-он (6, 14,13 г, 70,09 ммоль) 4-бромбензальдегид (7, 13,34 г, 72,13 ммоль), N,N-диметилформамид (170 мл) и затем метоксид натрия (25 вес.% в метаноле) (48,04 мл, 210,1 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 50°C с обратным холодильником в течение 20 мин. Реакционная смесь является первоначально прозрачной и светло-желтой, но затем осаждается много твердых веществ. Добавляли дополнительное количество N,N-диметилформамида (50 мл) для продолжения перемешивания реакционной смеси. Реакционную смесь выливали на энергично перемешиваемую смесь 1N. соляной кислоты в воде (210 мл, 210 ммоль) и воды со льдом (500 мл). Полученную светло-желтую смесь энергично перемешивали в течение 10 мин и затем твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией. Твердые вещества промывали водой и высушивали под высоким вакуумом с получением (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (8) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 25,83 г, 100%; MS (ESI) m/z 368,0, 369,9 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,72-7,67 (м, 2H), 7,65-7,59 (м, 2H), 7,40 (д, $J=16,2$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 6,60 (с, 1H), 3,81 (с, 3H).

Синтез 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-она (9).

10%-й водный раствор гидроксида натрия (18,1 мл, 49,78 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (не все растворено) (Е)-3-(4-бромфенил)-1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)проп-2-ен-1-она (8, 8,31 г, 22,54 ммоль) в этаноле (160 мл) и дихлорметане (40 мл), охлажденной водяной баней до комнатной температуры. Через 1 мин добавляли 30%-й водный раствор пероксида водорода (16,19 мл, 158,5 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивали при охлаждении водяной баней до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, выливали на насыщенный водный раствор хлорида аммония (250 мл) и экстрагировали три раза дихлорметаном. Органические

фракции концентрировали на ротационном испарителе. Остаточные твердые вещества взбалтывали в делительной воронке с дихлорметаном (1л) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (250 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенные органические фракции высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на ротационном испарителе. 10%-й этилацетат в гексанах (100 мл) добавляли к остатку и полученную смесь нагревали с обратным холодильником с термофеном. Смесь закупоривали и оставляли стоять 1 ч при комнатной температуре. Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией, промывали 10%-м этилацетатом в гексанах и высушивали под высоким вакуумом, получая 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-он (9) в форме твердого вещества оранжевого цвета. Выход: 1,61 г, 19%; MS (ESI) m/z 382,0, 384,0 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,01 (с, 1H), 8,15-8,09 (м, 2H), 7,80-7,75 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 4,02 (с, 3H).

Синтез гас-метил-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-8-хлор-5,10,10-тригидрокси-6-метокси-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (11).

В круглодонную колбу на 500 мл добавляли последовательно: магнитную мешалку, 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-он (9, 1,61 г, 4,21 ммоль), метилциннамат (10, 6,83 г, 42,1 ммоль), хлороформ (80 мл) и трифторэтанол (80 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали и облучали ультрафиолетовым светом 450 Вт при охлаждении при 0°C холодной ванной в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли 3%-м триэтиламино в этилацетате (15 мл), концентрировали на ротационном испарителе с силикагелем и высушивали под высоким вакуумом в течение ночи. Остаток загружали на колонку и очищали хроматографией на силикагеле (0-5-100% EtOAc /гексаны) (колонку предварительно уравнивали 10% EtOAc в гексанах с 3%-м триэтиламино до выравнивания с 0% гексанов), получая 1,67 г нечистого оранжевого остатка гас-метил-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-8-хлор-5,10,10-тригидрокси-6-метокси-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (11), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 562,3, 564,2 $[\text{M}]^+$.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (12).

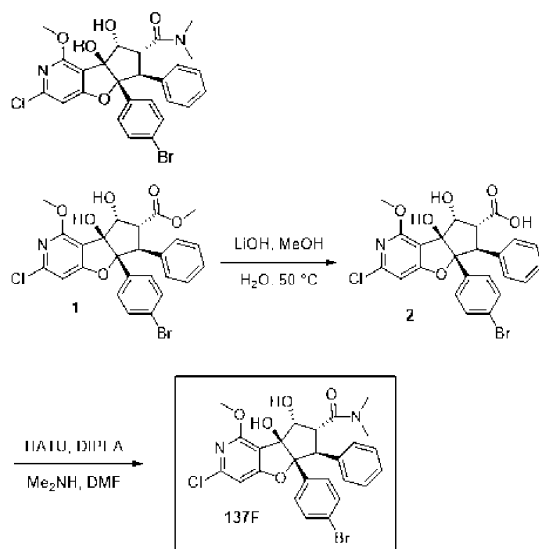
Метоксид натрия (25 вес.% в метаноле) (2,03 мл, 8,89 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору нечистого гас-метил-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-8-хлор-5,10,10-тригидрокси-6-метокси-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (11, 1,67 г, 2,97 ммоль) в метаноле (60 мл) при комнатной температуре под аргоном. Прозрачный желтый раствор изменял цвет на темно-оранжевый. Реакционную смесь нагревали при 60°C с обратным холодильником под аргоном в течение 40 мин и затем большую часть растворителя удаляли на ротационном испарителе. Остаток разделяли между насыщенным водным раствором хлорида аммония и этилацетатом. Органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом с получением нечистого гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (12) в форме оранжевого остатка. Выход: 1,57 г; MS (ESI) m/z 544,0, 546,1 $[\text{M}+1]^+$. Этот материал использовали далее без дополнительной очистки.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (соед. № 136F).

К перемешиваемому раствору нечистого гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (12, 1,57 г, 2,88 ммоль) в MeCN (50 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (1,65 мл, 28,8 ммоль) и затем триацетоксиборгидрид натрия (3,05 г, 14,4 ммоль). Полученную реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 40 мин. Насыщенный водный хлорид аммония (20 мл) добавляли медленно по каплям и полученную смесь разделяли между водной и этилацетатом. Органические фракции промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (12-22% EtOAc /гексаны) с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (соед. № 136F) в форме пенного твердого вещества желтоватого цвета. Выход: 631 мг, 27% за три стадии; MS (ESI) m/z 546,1, 548,1 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,24-7,19 (м, 2H), 7,09-6,92 (м, 8H), 5,70-5,64 (м, 2H), 4,62 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,31 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=14,0, 4,9$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,57 (с, 3H).

Пример 137. гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 137F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (2).

К перемешиваемому раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (1, 1,09 г, 1,99 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли воду (4 мл) и затем гидроксид лития (477 мг, 19,9 ммоль). Полученную желтую реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 50°C с обратным холодильником в течение 4,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C холодной ванной и 1н. соляную кислоту в воде (19,9 мл, 19,9 ммоль) добавляли при энергичном перемешивании. Еще несколько капель 1н. соляной кислоты добавляли для легкого подкисления смеси. Большую часть метанола удаляли на ротационном испарителе. Остаток экстрагировали три раза дихлорметаном. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C в течение ночи с получением сырого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (2) в форме твердого вещества белого цвета с желтой примесью. Выход: 961 мг, 90%; MS (ESI) m/z 532,1, 534,0 $[M+1]^+$;

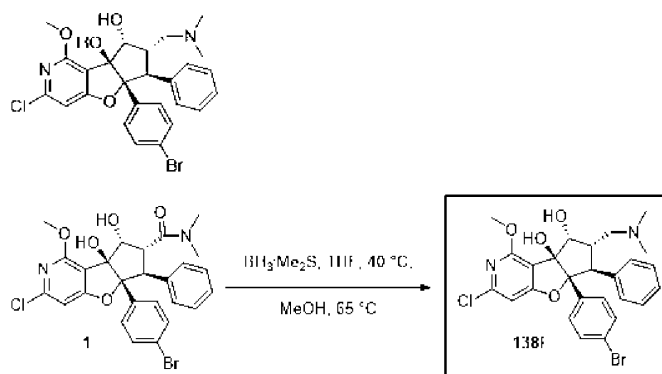
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23 (с, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 7,03-6,94 (м, 5H), 6,93 (с, 1H), 5,62 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,62 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,95 (дд, $J=14,0, 5,0$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H).

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-1-карбоксамида (соед. № 137F).

НАТУ (686 мг, 1,80 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (2, 915 мг, 1,72 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) при комнатной температуре под аргоном. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,45 мл, 2,58 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 20 мин. Добавляли диметиламин (раствор 2 М в THF) (2,58 мл, 5,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 90%-м этилацетатом в гексанах, промывали три раза водой, один раз солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (30-100% EtOAc/гексаны) с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 137F) в форме пенистого твердого вещества белого цвета. Выход: 917 мг, 95%; MS (ESI) m/z 559,1, 561,1 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,25-7,20 (м, 2H), 7,07-7,00 (м, 4H), 6,99-6,93 (м, 2H), 6,89 (дт, $J=8,2, 1,2$ Гц, 2H), 5,62 (с, 1H), 5,19 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,69 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=13,5, 5,2$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,27 (с, 3H), 2,77 (с, 3H).

Пример 138. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (соед. № 138F)



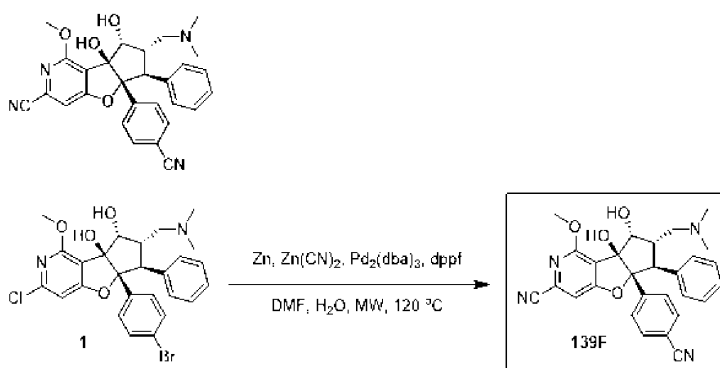
Синтез *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 138F).

Комплекс боран-диметилсульфид (1,47 мл, 15,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (1, 866 мг, 1,55 ммоль) в THF (30 мл) при комнатной температуре с нагреванием с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое образование пузырьков.

Реакционную смесь нагревали при 40 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (20 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакцию смесь энергично перемешивали и нагревали при 65 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 36 ч. Реакционную смесь загружали на пять 2-граммовых ионообменных колонок Strata X-C от Phenomenex. Колонки последовательно промывали ацетонитрилом, метанолом и затем смесью 5% гидроксида аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40 °C с получением *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 138F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 742 мг, 88%; MS (ESI) *m/z* 545,2, 547,3;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,26-7,21 (м, 2H), 7,13-7,05 (м, 4H), 7,04-6,94 (м, 3H), 6,86 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,70 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,08 (ддт, J=14,0, 10,0, 3,6 Гц, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,19 (с, 6H), 1,94 (д, J=11,1 Гц, 1H).

Пример 139. (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(диметиламино)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 139F)



Синтез *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(диметиламино)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 139F).

rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (1, 165 мг, 0,300 ммоль), цианид цинка (213 мг, 1,81 ммоль), порошок цинка (19,8 мг, 0,300 ммоль), N,N-диметилформамид (0,9 мл) и воду (0,09 мл) объединяли в микроволновом пузырьке с магнитной мешалкой. Полученную смесь орошали газообразным аргоном в течение 5 мин. Добавляли Pd₂dba₃ (27,7 мг, 0,030 ммоль) и dppe (33,5 мг, 0,060 ммоль), полученную смесь орошали газообразным аргоном в течение 5 мин. Реакционную смесь изолировали, перемешивали и нагревали в микроволновой печи при 120 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-35% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на три 2-граммовых ионообменных колонки Strata X-C от Phenomenex. Колонки промывали последовательно водой, ацетонитрилом,

метанолом и затем смесью 10% гидроксида аммония, 20% дихлорметана и 70% метанола. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианопенил)-7-(диметиламино)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 91,6 мг, 63%; энантиомеры разделяли хиральной препаративной SFC [Chiralpak IG (4,6±250) мм, 5 мкм], используя CO₂:EtOH:TEA (60:40:0,1) в качестве подвижной фазы.

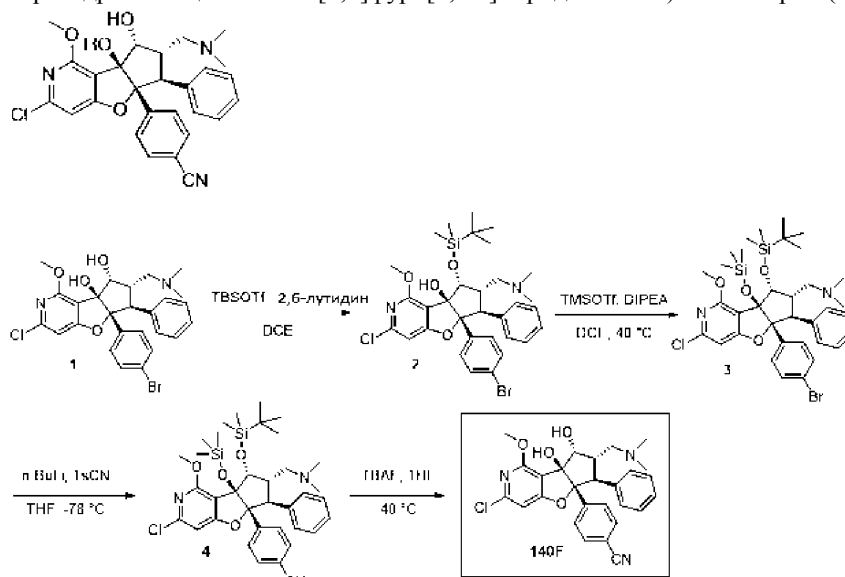
Пик 1 (соед. № 139F), [α]_D -36,4° (с 0,3, CHCl₃), R_t=1,52 мин, э.и. >99%. MS (ESI) m/z 483,15 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,75;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,61-7,51 (м, 3H), 7,37 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,10-7,06 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 3H), 5,86 (с, 1H), 5,35 (с ушир., 1H), 4,51 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,17-3,16 (м, 1H), 2,62-2,60 (м, 1H), 2,23 (с ушир., 6H), 1,98 (с ушир., 1H).

Пик 2, SOR (не зарегистрированный, проблемы растворимости) R_t=2,04 мин, э.и. >99%. MS (ESI) m/z 483,15 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,78%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,54-7,50 (м, 3H), 7,35 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,09-7,06 (м, 2H), 7,01-6,88 (м, 3H), 5,85 (с, 1H), 5,42 (с ушир., 1H), 4,59 (д, J=3,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,18-3,16 (м, 1H), 2,58-2,50 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 1,96 (д, J=10,3 Гц, 1H).

Пример 140. 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 140F)



Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ола (2).

трет-Бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,82 мл, 3,56 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (не все растворено) гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-диола (1, 648 мг, 1,19 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (0,83 мл, 7,12 ммоль) в DCE (10 мл) при комнатной температуре под аргоном, (все твердые вещества растворялись), реакционную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 11 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на колонку с силикагелем и очищали хроматографией на силикагеле (10-50% EtOAc/гексаны) с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 677 мг, 86%; MS (ESI) m/z 661,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,18 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,12-6,96 (м, 7H), 6,89 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,46 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,25 (т, J=12,1 Гц, 1H), 2,21 (с, 6H), 1,92 (д, J=12,0 Гц, 1H), 0,69 (с, 9H), 0,12 (с, 3H), -0,30 (с, 3H).

Синтез гас-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси-3-хлор-1-метокси-6-фенил-8a-(триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанамина (3).

Триметилсилил трифторметансульфонат (0,26 мл, 1,45 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ола (2, 640 мг, 0,970 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,51 мл, 2,91 ммоль) в DCE (10 мл) при комнатной темпера-

туре под аргоном. Реакционную смесь нагревали при 40°C с обратным холодильником под аргоном в течение 2,5 ч. Добавляли дополнительное количество N,N-диизопропилэтиламина (0,51 мл, 2,91 ммоль), затем триметилсилил трифторметансульфонат (0,26 мл, 1,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40°C с обратным холодильником под аргоном в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции концентрировали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (1-20% EtOAc/гексаны) с получением гас-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-8a-(триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанамина (3) в форме твердого вещества белого цвета с 90%-й чистотой. Выход: 649 мг, 81%; MS (ESI) m/z 733,2 [M+1]⁺.

Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-8a-(триметилсилил)окси)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (4).

П-толуолсульфонил цианид от Aldrich (248835) перекристаллизовывали из смеси толуол/гексаны, растворяли в THF и высушивали на молекулярных ситах 4 Å до использования.

гас-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-8a-(триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанамин (3, 467 мг, 0,640 ммоль) растворяли в THF (6 мл) с перемешиванием под аргоном. Полученный бесцветный раствор охлаждали до -78°C на ванне сухой лед/ацетон в течение 15 мин, н-бутиллитий (2,5M в гексане) (0,29 мл, 0,73 ммоль) добавляли медленно по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C под аргоном. Добавляли п-толуолсульфонил цианид (2M в THF) (0,48 мл, 0,96 ммоль) и полученную смесь перемешивали при -78°C под аргоном в течение 25 мин. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (2 мл) и полученную смесь разделяли между водной и этилацетатом. Органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией на силикагеле (10-25% EtOAc/гексаны) с получением нечистого гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-8a-(триметилсилил)окси)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (4) в форме пенистого твердого вещества белого цвета. Выход: 296 мг; MS (ESI) m/z 678,4 [M+1]⁺. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 140F).

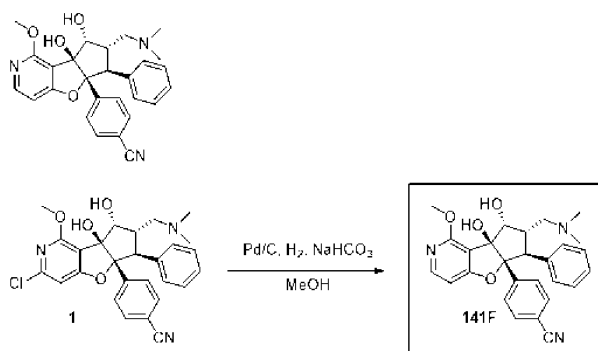
Тетрабутиламмоний фторид (1M в THF) (2,60 мл, 2,60 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-8a-(триметилсилил)окси)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (4, 294 мг, 0,430 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 40°C в течение 17 ч. Растворитель удаляли на ротационном испарителе. Остаток забирали в DMSO и метаноле, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (25-35% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5% гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в 50%-м ацетонитриле в воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и затем лиофилизировали досуха с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 176 мг, 56% за две стадии; энантиомеры разделяли хиральной препаративной SFC [Chiralpak IG (4,6±250) мм, 5 мкм], используя CO₂:EtOH:TEA (60:40:0,2) в качестве подвижной фазы.

Пик 1 (320 мг), [α]_D +45° (с 0,3, CHCl₃), R_f=1,90 мин., э.и. > 99%. MS (ESI) m/z 492,2 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,88%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,51 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,36 Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,27 (ушир., 1H), 4,44 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,22 (с, 6H), 1,99 (ушир., 1H).

Пик 2 (соед. № 140F, 478 мг), [α]_D -41,0° (с 0,3, CHCl₃), R_f=3,76 мин, э.и. >99%. MS (ESI) m/z 492,24 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,68%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,50 (д, J=8,48 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8, 4 Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,22 (ушир., 1H), 4,44 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,17-3,14 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,97 (д, J=12,08 Гц, 1H).

Пример 141. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 141F)

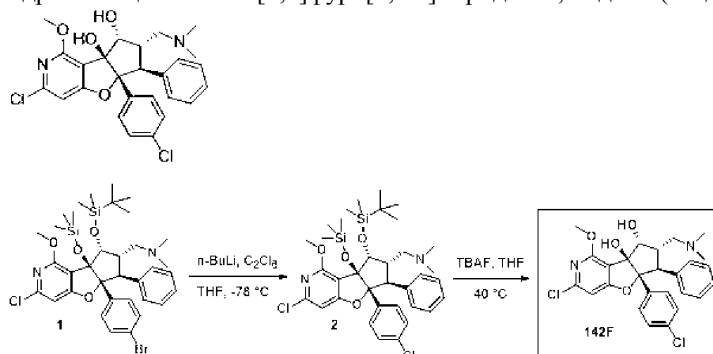


Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил) бензонитрила (соед. № 141F).

гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (1, 27,2 мг, 0,060 ммоль), бикарбонат натрия (9,3 мг, 0,11 ммоль) и метанол (7 мл) объединяли в круглодонной колбе на 25 мл с магнитной мешалкой. Смесь обрабатывали ультразвуком при комнатной температуре в течение 1 мин для растворения исходного материала. Присоединяли коллектор комбинации вакуум/водород/аргон и атмосферу в колбе удаляли и заменяли аргоном дважды. Добавляли 10%-й палладий на активированном угле (5,9 мг, 0,010 ммоль) и атмосферу в колбе удаляли и заменяли водородом дважды. Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре под баллоном водорода в течение 10 ч. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и растворитель удаляли на ротационном испарителе. Остаток забирали в DMSO и метаноле и очищали препаративной ВЭЖХ (10-30% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в 50%-м ацетонитриле в воде и лиофилизировали досуха с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 141F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 11,7 мг, 46%; MS (ESI) m/z 458,5 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,00 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,12-7,04 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 3H), 6,75 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,50 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,74 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 2,06 (м, 1H).

Пример 142. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-хлорфенил)-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (соед. № 142F)



Синтез гас-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-5a-1-метокси-6-фенил-8a-(4-хлорфенил) (триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанамина (2).

Гексахлорэтан от Aldrich растворяли в THF и высушивали на молекулярных ситах 4 Å в течение 2 ч до использования. гас-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-8a-(триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанамина (1, 205 мг, 0,280 ммоль) растворяли в THF (3 мл) с перемешиванием под аргоном. Полученный бесцветный раствор охлаждали до -78°C на ванне сухой лед/ацетон в течение 15 мин. Н-бутиллитий (2,5М в гексане) (0,15 мл, 0,36 ммоль) добавляли медленно по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C под аргоном и затем добавляли гексахлорэтан (0,42М в THF) (1,07 мл, 0,450 ммоль), полученную смесь перемешивали при -78°C под аргоном в течение 45 мин. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (1 мл) и реакцию смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании. Полученную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органические фракции промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния,

фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (5-20% EtOAc/гексаны) с получением гас-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-5a-1-метокси-6-фенил-8a-(4-хлорфенил)(триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанамина (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 154 мг, 80%; MS (ESI) m/z 687,3 $[M+1]^+$;

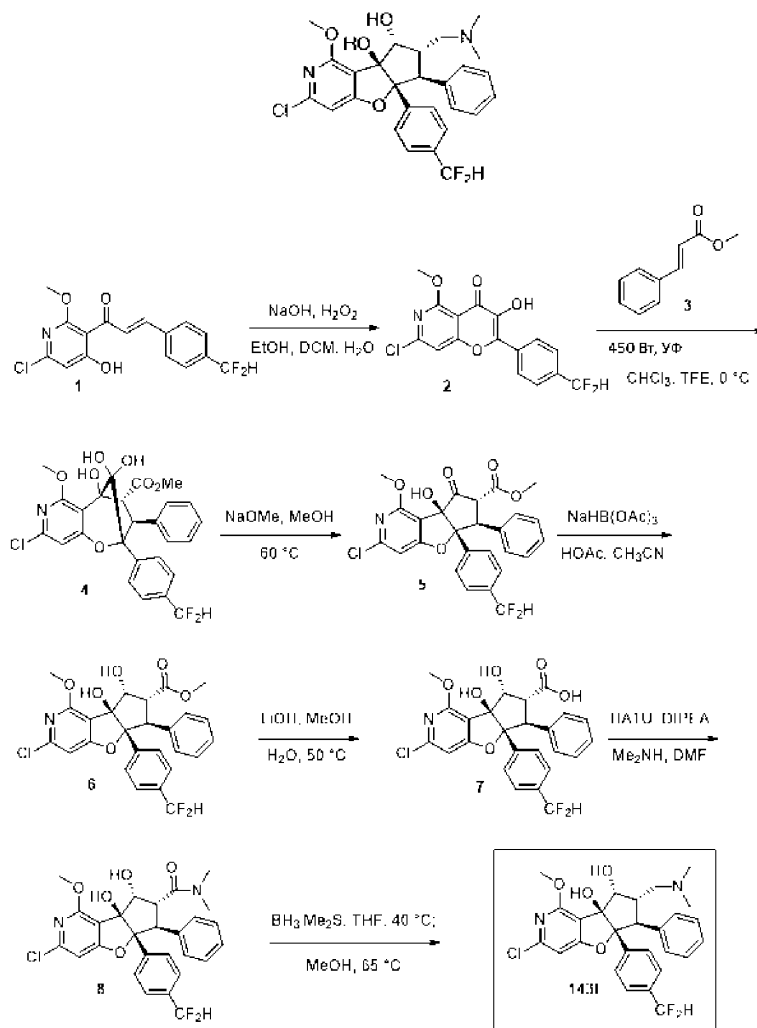
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,12-6,95 (м, 10H), 4,49 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 3,95 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,19 (м, 1H), 2,18 (с, 6H), 2,00 (м, 1H), 0,67 (с, 9H), 0,11 (с, 3H), -0,16 (с, 9H), -0,26 (с, 3H).

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-хлорфенил)-7-(диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 142F).

Тетрабутиламмоний фторид (1M в THF) (0,97 мл, 0,97 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-5a-1-метокси-6-фенил-8a-(4-хлорфенил)(триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанамина (2, 111 мг, 0,160 ммоль) в THF (3 мл). Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 40°C в течение 14 ч. Растворитель удаляли на ротационном испарителе. Остаток забирали в DMSO и метаноле, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-47% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-хлорфенил)-7-(диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 142F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 40,0 мг, 49%; MS (ESI) m/z 501,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,16-7,11 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 4H), 7,01-6,90 (м, 3H), 6,83 (с, 1H), 5,54 (с, 1H), 5,17 (с, 1H), 4,41 (д, $J=4,1$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,66 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,54 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,95 (м, 1H).

Пример 143. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(диформетил)фенил)-7-(диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (соед. № 143F)



Синтез 7-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-она (2).

10%-й водный раствор гидроксида натрия (3,87 мл, 10,7 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (не все растворено) (Е)-1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(дифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (1, 1,64 г, 4,83 ммоль) в этаноле (32 мл) и дихлорметане (8 мл), охлажденной водяной баней до комнатной температуры. Через 1 мин добавляли 30%-й водный раствор пероксида водорода (3,46 мл, 33,9 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивали при охлаждении водяной баней до комнатной температуры в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, выливали на насыщенный водный раствор хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали три раза дихлорметаном. Органические фракции концентрировали на ротационном испарителе. Остаточные твердые вещества взбалтывали в делительной воронке с дихлорметаном (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенные органические фракции высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали на ротационном испарителе. Остаток растирали с метанолом при комнатной температуре и высушивали под высоким вакуумом с получением 7-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-она (2) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 231 мг, 14%; MS (ESI) m/z 354,2 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,07 (с, 1H), 8,34-8,28 (м, 2H), 7,79-7,73 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,12 (т, $J=55,7$ Гц, 1H), 4,03 (с, 3H).

Синтез гас-метил-(3S,4S,5R)-8-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-5,10,10-тригидрокси-6-метокси-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-е]пиридин-4-карбоксилата (4).

В круглодонную колбу на 100 мл добавляли последовательно: магнитную мешалку, 7-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-он (2, 257 мг, 0,730 ммоль), метилциннамат (3, 1,18 г, 7,27 ммоль), хлороформ (12 мл) и трифторэтанол (12 мл). (Весь материал не был растворен). Реакционную смесь энергично перемешивали и облучали ультрафиолетовым светом 450 Вт при охлаждении до 0°C холодной ванной в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 3%-м триэтиламинном в этилацетате (15 мл), концентрировали на ротационном испарителе с силикагелем и высушивали под высоким вакуумом в течение ночи. Остаток загружали на колонку и очищали хроматографией на силикагеле (0-5-100% EtOAc /гексаны) с получением нечистого гас-метил-(3S,4S,5R)-8-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-5,10,10-тригидрокси-6-метокси-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (4) в форме оранжевого остатка. Выход: 280 мг; MS (ESI) m/z 534,3 $[\text{M}]^+$. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8a-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (5).

Метоксид натрия (25 вес.% в метаноле) (0,34 мл, 1,49 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-метил-(3S,4S,5R)-8-хлор-2-(4-(дифторметил)фенил)-5,10,10-тригидрокси-6-метокси-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (4, 273 мг, 0,490 ммоль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре под аргоном. Прозрачный желтый раствор изменял цвет на темно-оранжевый. Реакционную смесь нагревали при 60°C с обратным холодильником под аргоном в течение 40 мин, затем большую часть растворителя удаляли на ротационном испарителе. Остаток разделяли между насыщенным водным хлоридом аммония и этилацетатом. Органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8a-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (5) в форме желтого остатка. Выход: 240 мг; MS (ESI) m/z 534,1 $[\text{M}+1]^+$. Этот материал был продолжен без дополнительной очистки.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (6).

К перемешиваемому раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8a-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (5, 264 мг, 0,510 ммоль) в MeCN (9 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (0,29 мл, 5,12 ммоль) и затем триацетоксиборгидрид натрия (542 мг, 2,56 ммоль). Полученную реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) добавляли медленно по каплям и полученную смесь разделяли между водой и этилацетатом.

Органические фракции промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия и затем солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (12-22% EtOAc /гексаны) с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента [4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (6) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 100 мг, 27% за три стадии; MS (ESI) m/z 518,2 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,22 (с, 4H), 7,07-7,00 (м, 2H), 6,99-6,92 (м, 4H), 6,80 (т, $J=55,9$ Гц, 1H), 5,71-5,66 (м, 2H), 4,67-4,62 (м, 1H), 4,33 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,14 (дд, $J=14,0, 4,9$ Гц, 1H), 3,83 (с, 3H),

3,58 (с, 3H).

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро [3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (7).

К перемешиваемой смеси (не все растворено) гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (6, 98,2 мг, 0,190 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли воду (0,4 мл) и затем гидроксид лития (45,4 мг, 1,90 ммоль). Полученную желтую реакционную смесь перемешивали и нагревали при 50°C с обратным холодильником под аргоном в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при 0°C холодной ванной и 1н. соляную кислоту в воде (1,89 мл, 1,89 ммоль) добавляли при энергичном перемешивании. Еще несколько капель 1н. соляной кислоты добавляли для легкого подкисления смеси. Большую часть метанола удаляли на ротационном испарителе. Остаток экстрагировали три раза дихлорметаном. Объединенные органические фракции промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C в течение ночи с получением сырого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (7) в форме твердого вещества белого цвета с желтой примесью. Выход: 84,3 мг, 88%; MS (ESI) m/z 504,2 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (8).

NATU (66,6 мг, 0,180 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (7, 84,1 мг, 0,170 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) при комнатной температуре под аргоном. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,04 мл, 0,250 ммоль). Полученную реакционную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли диметиламин (раствор 2М в THF) (0,25 мл, 0,50 ммоль) и реакционную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и диэтиловым эфиром, промывали три раза водой, один раз соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc/гексаны) с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (8) в форме пенистого твердого вещества белого цвета. Выход: 80,1 мг, 90%; MS (ESI) m/z 531,3 [M+1]⁺.

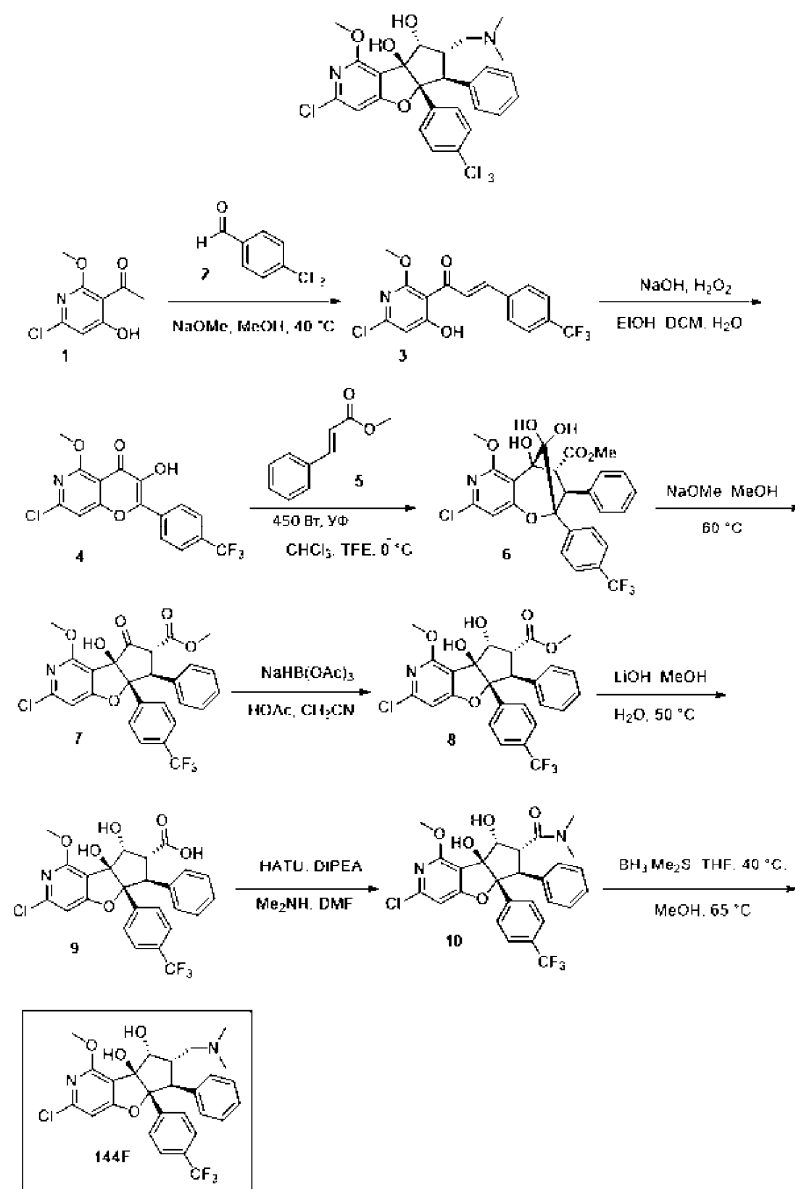
Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 143F).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,14 мл, 1,51 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (8, 80,1 мг, 0,150 ммоль) в THF (3,5 мл) при комнатной температуре с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое образование пузырьков.

Реакционную смесь нагревали при 40°C с обратным холодильником под аргоном в течение 3,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (2,5 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 65°C с обратным холодильником под аргоном в течение 43 ч. Реакционную смесь загружали на 2-граммовую ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в дихлорметане/метаноле. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в 50%-м ацетонитриле в воде (не все растворено), обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и затем лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 143F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 67,8 мг, 87%; MS (ESI) m/z 517,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,30 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,24 (дт, J=8,6, 1,1 Гц, 2H), 7,09-7,02 (м, 2H), 7,01-6,93 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 6,85 (т, J=55,9 Гц, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,46 (д, J=4,2 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,72 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,14 (ддт, J=14,0, 10,1, 3,7 Гц, 1H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 1,99-1,92 (м, 1H).

Пример 144. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (соед. № 144F)



Синтез (Е)-1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3).

Метоксид натрия (25 вес.% в метаноле) (65,8 мл, 288 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (не все растворено) 1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)этан-1-она (1, 19,33 г, 95,88 ммоль) и 4-(трифторметил)бензальдегида (2, 15,8 мл, 116 ммоль) в метаноле (300 мл) при перемешивании при комнатной температуре. Полученную прозрачную желтую реакцию смесь нагревали при 40 °С с обратным холодильником под аргоном в течение 18,5 ч. Реакционную смесь выливали на перемешиваемую смесь 1н. соляной кислоты в воде (288 мл, 288 ммоль) и воду со льдом (1 л). Полученную смесь энергично перемешивали в течение 5 мин. Твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией, промывали водой и затем гексанами и высушивали под высоким вакуумом с получением (Е)-1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 29,24 г, 85%; MS (ESI) *m/z* 358,0 [*M*+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,99-7,93 (м, 2H), 7,81-7,74 (м, 2H), 7,51 (д, *J*=16,2 Гц, 1H), 7,27 (д, *J*=16,2 Гц, 1H), 6,61 (с, 1H), 3,82 (с, 3H).

Синтез 7-хлор-3-гидрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-она (4).

10%-й водный гидроксид натрия (10,2 мл, 27,9 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (не все растворено) (Е)-1-(6-хлор-4-гидрокси-2-метоксипиридин-3-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3, 4,53 г, 12,66 ммоль) в этаноле (80 мл) и дихлорметане (20 мл), охлажденной водяной баней до комнатной температуры. Через 1 мин добавляли 30%-й водный раствор пероксида водорода (9,07 мл, 88,8 ммоль). Реакционную смесь энергично перемешивали при охлаждении водяной баней до комнатной температуры в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, выливали на насыщенный водный раствор хлорида аммония (125 мл) и экстрагировали три раза дихлорметаном. Органические

фракции концентрировали на ротационном испарителе. Остаток растирали с метанолом при комнатной температуре и высушивали под высоким вакуумом с получением 7-хлор-3-гидрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-она (4) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 319 мг, 7%; MS (ESI) m/z 372,1 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 10,24 (с, 1H), 8,41-8,35 (м, 2H), 7,97-7,90 (м, 2H), 7,57 (с, 1H), 4,03 (с, 3H).

Синтез гас-метил-(3S,4S,5R)-8-хлор-5,10,10-тригидрокси-6-метокси-3-фенил-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (6).

В круглодонную колбу на 250 мл добавляли последовательно магнитную мешалку, 7-хлор-3-гидрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-он (4, 317 мг, 0,850 ммоль), метилциннамат (5, 1,38 г, 8,53 ммоль), хлороформ (15 мл) и трифторэтанол (15 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали и облучали ультрафиолетовым светом 450 Вт при охлаждении до 0°C холодной ванной в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли 3%-м триэтиламинном в этилацетате (15 мл), концентрировали на ротационном испарителе с силикагелем и высушивали под высоким вакуумом в течение 2 ч. Остаток загружали на колонку и очищали хроматографией на силикагеле (0-5-100% EtOAc /гексаны) с получением нечистого гас-метил-(3S,4S,5R)-8-хлор-5,10,10-тригидрокси-6-метокси-3-фенил-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (6) в форме оранжевого остатка. Выход: 273 мг; MS (ESI) m/z 552,2 $[M]^+$. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (7).

Метоксид натрия (25 вес.% в метаноле) (0,34 мл, 1,49 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-метил-(3S,4S,5R)-8-хлор-5,10,10-тригидрокси-6-метокси-3-фенил-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (6, 273 мг, 0,490 ммоль) в метаноле (10 мл) при комнатной температуре под аргоном. Прозрачный желтый раствор изменял цвет на темно-оранжевый. Реакционную смесь нагревали при 60°C с обратным холодильником под аргоном в течение 40 мин, затем большую часть растворителя удаляли на ротационном испарителе. Остаток разделяли между насыщенным водным хлоридом аммония и этилацетатом. Органические фракции промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом с получением нечистого гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (7) в форме желтого остатка. Выход: 240 мг; MS (ESI) m/z 534,1 $[M+1]^+$. Этот материал использовали далее без дополнительной очистки.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (8).

К перемешиваемому раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-1-метокси-8-оксо-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (7, 240 мг, 0,450 ммоль) в MeCN (9 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (0,26 мл, 4,5 ммоль) и затем триацетоксиборгидрид натрия (476 мг, 2,25 ммоль). Полученную реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл) добавляли медленно по каплям и полученную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органические фракции промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и затем соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (12-22% EtOAc /гексаны) с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (8) в форме полутвердого вещества желтоватого цвета. Выход: 101 мг, 22% за три стадии; MS (ESI) m/z 536,2 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,38 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,07-7,01 (м, 2H), 6,99-6,93 (м, 4H), 5,76 (с, 1H), 5,72 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,65 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 4,16 (дд, $J=14,0$, 4,9 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,58 (с, 3H).

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (9).

К перемешиваемой смеси (не все растворено) гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (8, 97,6 мг, 0,180 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли воду (0,4 мл) и затем гидроксид лития (43,6 мг, 1,82 ммоль). Полученную желтую реакционную смесь перемешивали и нагревали при 50°C с обратным холодильником под аргоном в течение 3 ч. Реакционную смесь охлажда-ли до 0°C холодной ванной и 1н. соляную кислоту в воде (1,82 мл, 1,82 ммоль) добавляли при энергичном перемешивании. Еще несколько капель 1н. соляной кислоты добавляли для легкого подкисления смеси. Большую часть метанола удаляли на ротационном испарителе. Остаток экстрагировали три раза

дихлорметаном. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C в течение ночи с получением сырого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества белого цвета с желтой примесью. Выход: 84,8 мг, 89%; MS (ESI) m/z 522,3 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-1-карбоксамида (10).

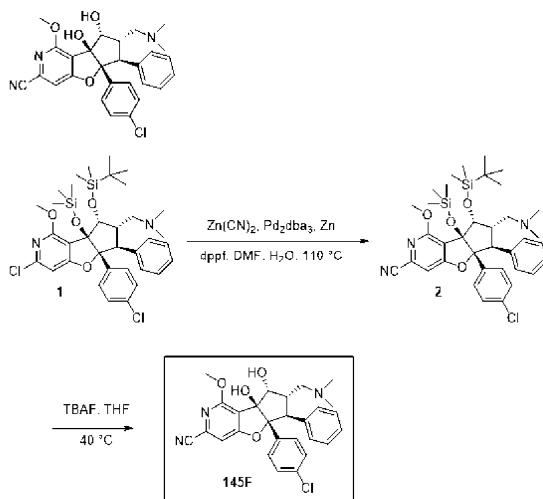
НАТУ (64,9 мг, 0,171 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (9, 84,8 мг, 0,162 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) при комнатной температуре. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,04 мл, 0,24 ммоль). Полученную реакционную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли диметиламин (раствор 2М в THF) (0,24 мл, 0,49 ммоль) и реакционную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и диэтиловым эфиром, промывали три раза водой, один раз солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc/гексаны) с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (10) в форме пенистого твердого вещества белого цвета. Выход: 83,0 мг, 93%; MS (ESI) m/z 549,2 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (соед. № 144F).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,14 мл, 1,51 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-N,N-диметил-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (10, 83,0 мг, 0,150 ммоль) в THF (3,5 мл) при комнатной температуре с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое образование пузырьков. Реакционную смесь нагревали при 40°C с обратным холодильником под аргоном в течение 3,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (2,5 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 65°C с обратным холодильником под аргоном в течение 43 ч. Реакционную смесь загружали на 2-граммовую ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в 50%-м ацетонитриле в воде (не все растворено), обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и затем лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (соед. № 144F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 74,0 мг, 91%; MS (ESI) m/z 535,2 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43-7,35 (м, 4Н), 7,06 (дд, $J=8,3, 6,3$ Гц, 2Н), 7,02-6,94 (м, 3Н), 6,89 (с, 1Н), 5,64 (с, 1Н), 5,20 (с, 1Н), 4,46 (д, $J=4,1$ Гц, 1Н), 3,84 (с, 3Н), 3,75 (д, $J=14,0$ Гц, 1Н), 3,14 (ддт, $J=13,9, 9,8, 3,7$ Гц, 1Н), 2,62-2,53 (м, 1Н), 2,21 (с, 6Н), 1,97 (д, $J=12,0$ Гц, 1Н).

Пример 145. (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-хлорфенил)-7-(диметиламино)метил-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 145F)



Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5a-(4-хлорфенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-8a-((триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрила (2).

гас-1-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-5a-1-метокси-6-фенил-8a-(4-хлорфенил)(триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-c]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанамин (1, 40,8 мг, 0,059 ммоль), порошок цинка (4,5 мг, 0,069 ммоль), цианид цинка (20,9 мг, 0,178 ммоль), dppf (3,3 мг, 0,006 ммоль), Pd₂dba₃ (2,7 мг, 0,003 ммоль), N,N-диметилформамид (0,55 мл) и воду (0,055 мл) объединяли в пузырьке на 1 драхму с магнитной мешалкой. Смесь орошали газообразным аргоном в течение 5 мин и затем закупоривали, энергично перемешивали и нагревали при 100°C в течение 2,5 ч. Добавляли дополнительное количество всех реагентов (включая воду). Смесь орошали газообразным аргоном в течение 5 мин и затем закупоривали, энергично перемешивали и нагревали при 110°C в течение 5,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (30-85% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5a-(4-хлорфенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-8a-((триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрила (2) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 17,6 мг, 44%; MS (ESI) m/z 678,4 [M+1]⁺.

Синтез (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-хлорфенил)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 145F).

Тетрабутиламмоний фторид (1M в THF) (0,15 мл, 0,150 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5a-(4-хлорфенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-8a-((триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрила (2, 17,0 мг, 0,025 ммоль) в THF (1,5 мл). Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 40°C в течение 20 ч. Растворитель удаляли на ротационном испарителе. Остаток забирали в DMSO и метаноле, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-40% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в 50%-м ацетонитриле в воде (не все растворено), обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и затем лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-хлорфенил)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 9,4 мг, 76%; энантиомеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IG (4,6±250) мм, 5 мкм], CO₂/0,2% TEA в IPA 60/40 (об./об.).

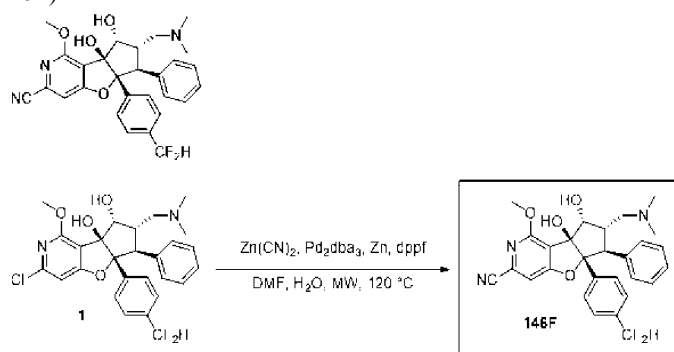
Пик 1 (соед. № 145F, 2,60 г), [α]_D -71,6° (с 0,35, CHCl₃), R_t=1,978 мин, э.и.: 99,48% MS (ESI) m/z 492,13 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 7,51 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,60 Гц, 2H), 7,11-6,96 (м, 7H), 5,74 (с, 1H), 5,29 (с ушир., 1H), 4,47 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,71 (д, J=14,04 Гц, 1H), 3,10 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,51 (с ушир., 1H), 2,20 (с, 6H), 1,94 (т, J=12,52 Гц, 1H).

Пик 2 (2,54 г), [α]_D +77,8° (с 0,30, CHCl₃), R_t=2,332 мин, э.и.: 99,46% MS (ESI) m/z 492,15 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 7,51 (с, 1H), 7,17 (д, J=8,72 Гц, 2H), 7,11-6,96 (м, 7H), 5,74 (с, 1H), 5,29 (с ушир., 1H), 4,47 (д, J=3,76 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,71 (д, J=13,96 Гц, 1H), 3,09 (т, J=10,7 Гц, 1H), 2,53 (с ушир., 1H), 2,19 (с, 6H), 1,95-1,90 (м, 1H).

Пример 146. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(диформетил)фенил)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 146F)

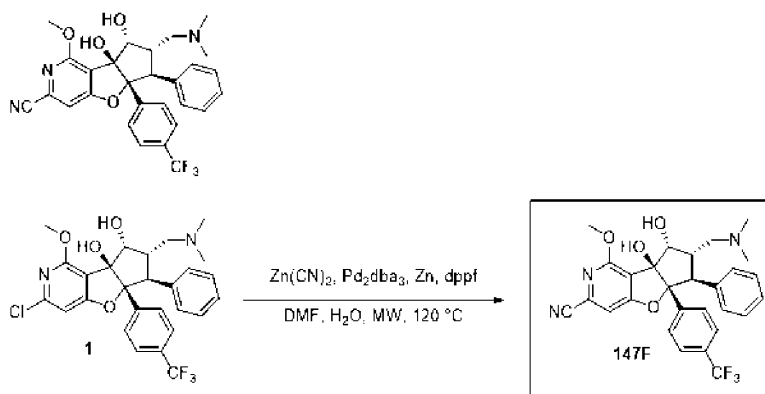


Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(диформетил)фенил)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 146F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (1, 22,8 мг, 0,044 ммоль), порошок цинка (2,9 мг, 0,044 ммоль), цианид цинка (25,9 мг, 0,221 ммоль), dppf (4,9 мг, 0,009 ммоль), Pd₂dba₃ (4,0 мг, 0,004 ммоль), N,N-диметилформамид (0,30 мл) и воду (0,03 мл) объединяли в микроволновом пузырьке с магнитной мешалкой. Смесь орошали газообразным аргонем в течение 5 мин и затем закупоривали, перемешивали и нагревали в микроволновой печи при 110°C в течение 1 ч. Добавляли дополнительное количество всех реагентов и воды. Смесь орошали газообразным аргонем в течение 5 мин и затем закупоривали, перемешивали и нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 ч. Добавляли дополнительное количество всех реагентов и воды. Смесь орошали газообразным аргонем в течение 5 минут и затем закупоривали, перемешивали и нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-40% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в воде/ацетонитриле, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидроксид-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 146F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 12,7 мг, 57%; MS (ESI) m/z 508,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (с, 1H), 7,37-7,21 (м, 4H), 7,03 (дт, J=28,4, 7,6 Гц, 5-х), 6,86 (т, J=55,9 Гц, 1H), 5,80 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,74 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,19 (м, 1H), 2,24 (с, 6H).

Пример 147. (5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидроксид-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 147F)



Синтез (5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидроксид-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 147F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (1, 22,6 мг, 0,042 ммоль), порошок цинка (2,8 мг, 0,042 ммоль), цианид цинка (24,8 мг, 0,211 ммоль), dppf (4,7 мг, 0,008 ммоль), Pd₂dba₃ (3,9 мг, 0,004 ммоль), N,N-диметилформамид (0,40 мл) и воду (0,04 мл) объединяли в микроволновом пузырьке с магнитной мешалкой. Смесь орошали газообразным аргонем в течение 5 мин и затем закупоривали, перемешивали и нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-43% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в воде/ацетонитриле, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидроксид-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 12,4 мг, 56%; энантиомеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IG (4,6±250) мм, 5 мкм] в CO₂/MeOH/TEA (80:20:0,2).

Пик 1 (650 мг), R_t=2,337 мин, э.и.: 99,92%, [α]_D+74,10° (с 0,35, хлороформ); MS (ESI) m/z 526,16 [M+1]⁺;

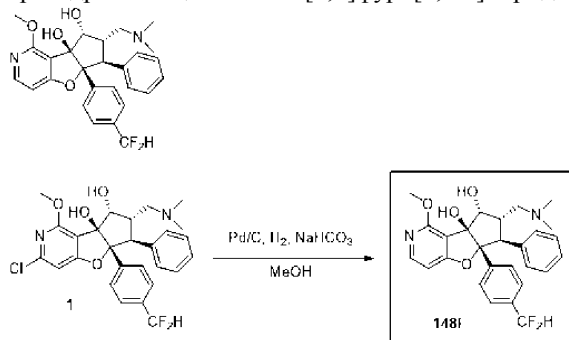
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 7,55 (с, 1H), 7,42-7,39 (м, 4H), 7,08-6,96 (м, 5H), 5,82 (с, 1H), 5,33 (с,

1H), 4,50 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,76 (д, J=14,12 Гц, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,55 (с, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,95 (д, J=10,16 Гц, 1H).

Пик 2 (соед. № 147F, 650 мг), $R_t=3,77$ мин, э.и.: 99,75%, $[\alpha]_D -80,4^\circ$ (с 0,3, хлороформ); MS (ESI) m/z 495,16 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) 7,55 (с, 1H), 7,40 (с, 4H), 7,06-6,97 (м, 5H), 5,83 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,76 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,59-2,50 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,96 (с ушир., 1H).

Пример 148. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (соед. № 148F)

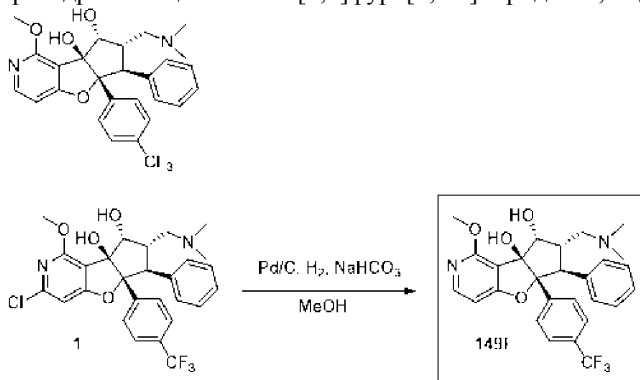


Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 148F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (1, 12,6 мг, 0,024 ммоль), бикарбонат натрия (2,3 мг, 0,027 ммоль) и метанол (3 мл) объединяли в конической колбе на 10 мл с магнитной мешалкой. Присоединяли коллектор комбинации вакуум/водород/аргон и атмосферу в колбе удаляли и заменяли аргоном дважды. Добавляли 10%-й палладий на активированном угле (5,2 мг, 0,005 ммоль), атмосферу в колбе удаляли и заменяли водородом дважды. Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре под баллоном водорода в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр на 1-граммовую ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в воде/ацетонитриле, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-(дифторметил)фенил)-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 148F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 11,3 мг, 96%; MS (ESI) m/z 483,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,99 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,27-7,21 (м, 2H), 7,09-7,01 (м, 2H), 7,01-6,94 (м, 3H), 6,85 (т, J=56,0 Гц), 6,74 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,48 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,51 (д, J=4,3 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,69 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 2,27 (с, 6H), 2,04 (м, 1H).

Пример 149. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (соед. № 149F)



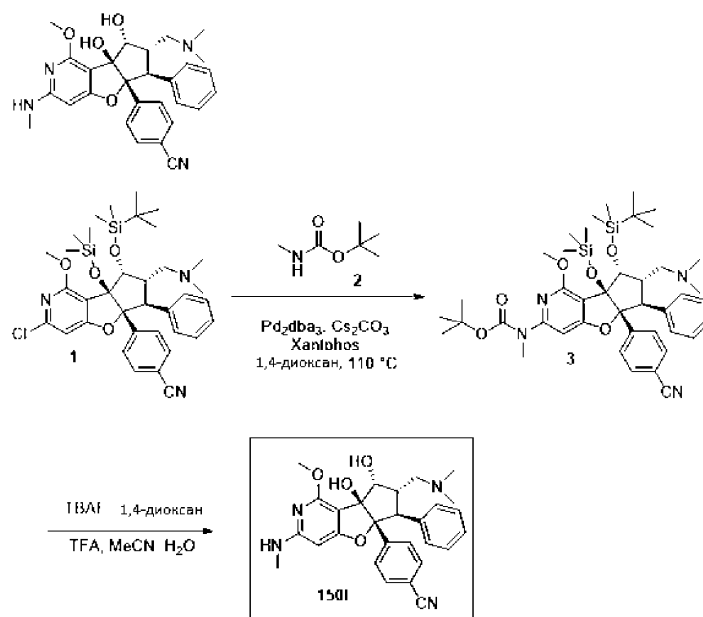
Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 149F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (1, 12,5 мг, 0,023 ммоль), бикарбонат натрия (2,2 мг, 0,026 ммоль) и метанол (3 мл) объединяли в круглодонной колбе на 15 мл с магнитной мешалкой. Присоединяли коллектор комбинации вакуум/водород/аргон и атмосферу в колбе

удаляли и заменяли аргоном дважды. Добавляли 10%-й палладий на активированном угле (5,0 мг, 0,005 ммоль), атмосферу в колбе удаляли и заменяли водородом дважды. Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре под баллоном водорода в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр на 1-граммовую ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно с водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в воде/ацетонитриле, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a-(4-(трифторметил)фенил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 149F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 10,9 мг, 93%; MS (ESI) m/z 501,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,01 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,40 (м, 4H), 7,10-6,94 (м, 5H), 6,76 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,10 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,72 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,28 (с, 6H).

Пример 150. *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-3-(метиламино)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 150F)



Синтез *rac*-трет-бутил-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5a-(4-цианофенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-8a-((триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-ил)(метил)карбамата (3).

rac-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-8a-((триметилсилил)окси)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (1, 30,9 мг, 0,046 ммоль), Xantphos (5,3 мг, 0,009 ммоль), Pd_2dba_3 (4,2 мг, 0,005 ммоль), карбонат цезия (74,2 мг, 0,228 ммоль), трет-бутил-N-метилкарбамат (29,9 мг, 0,227 ммоль) и 1,4-диоксан (0,7 мл) объединяли в пузырьке ВЭЖХ с магнитной мешалкой. Смесь орошали газообразным аргоном в течение 5 мин и затем закупоривали, энергично перемешивали и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на колонку с силикагелем и очищали хроматографией на силикагеле (5-50% EtOAc/гексаны) с получением нечистого *rac*-трет-бутил-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5a-(4-цианофенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-8a-((триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-ил)(метил)карбамата (3) в форме пенистого твердого вещества желтого цвета. Выход: 29,6 мг; MS (ESI) m/z 773,6 $[M+1]^+$. Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

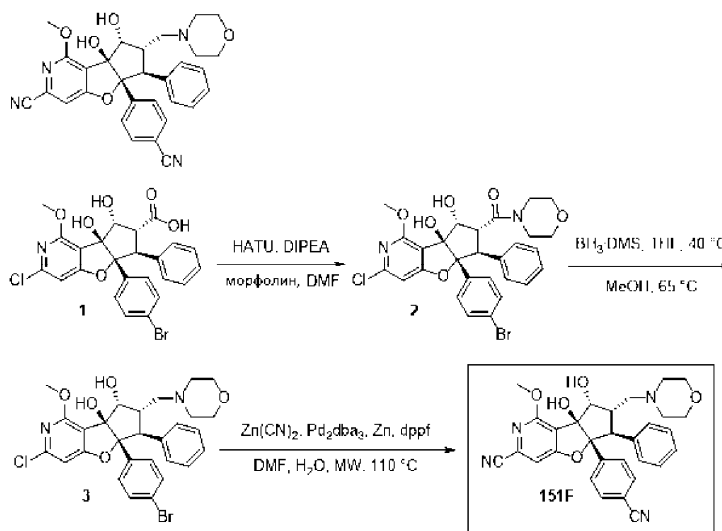
Синтез *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-3-(метиламино)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 150F).

Тетрабутиламмоний фторид (1M в THF) (0,57 мл, 0,57 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *rac*-трет-бутил-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5a-(4-цианофенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-8a-((триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-ил)(метил)карбамата (3, 29,6 мг, 0,038 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в закупориваемом пузырьке с магнитной мешалкой. Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 60°C в течение 19 ч. Реакционную смесь концентрировали, забирали в DMSO и мета-

ноле и очищали препаративной ВЭЖХ (15-50% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). MS (ESI) m/z 587,5 $[M+1]^+$. Фракции, содержащие желаемое промежуточное соединение, объединяли и концентрировали до ~15 мл на ротационном испарителе. Добавляли ацетонитрил (5 мл), затем TFA (1 мл) (количественный объем ~20 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 40°C с обратным холодильником в течение 1 ч 10 мин и затем концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в DMSO/метаноле и очищали препаративной ВЭЖХ (15-28% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в ацетонитриле/воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-3-(метиламино)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 150F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 8,6 мг, 39% за три стадии; MS (ESI) m/z 487,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,52-7,47 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,07 (дд, $J=8,0$, 6,6 Гц, 2H), 7,03-6,93 (м, 3H), 6,32 (м, 1H), 5,63 (с, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,82 (с, 1H), 4,43 (с, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,67 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,75 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,33 (br s, 6H).

Пример 151. (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 151F)



Синтез гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(морфолино)метанона (2).

HATU (153 мг, 0,40 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 204 мг, 0,38 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,5 мл) при комнатной температуре под аргоном. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,10 мл, 0,57 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 20 мин. Добавляли морфолин (66,7 мг, 0,77 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром, промывали три раза водой, один раз соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (20-100% EtOAc/гексаны) с получением гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(морфолино)метанона (2) в форме пенистого твердого вещества белого цвета. Выход: 186 мг, 81%; MS (ESI) m/z 601,3, 603,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,24-7,19 (м, 2H), 7,08-7,01 (м, 4H), 6,99-6,89 (м, 4H), 5,62 (с, 1H), 5,31 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,63 (т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=13,3$ Гц, 1H), 4,22 (дд, $J=13,4$, 5,2 Гц, 1H), 3,90 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,82-3,55 (м, 4H), 3,46 (м, 2H).

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (3).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,29 мл, 3,06 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(морфолино)метанона (2, 184 мг, 0,310 ммоль) в THF (5 мл) при комнатной температуре с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое об-

разование пузырьков. Реакционную смесь нагревали при 40°C с обратным холодильником под аргоном в течение 3:45. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (5 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакцию смесь энергично перемешивали и нагревали при 65°C с обратным холодильником под аргоном в течение 40 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на пятиграммовую ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем смесью 5%-го гидроксида аммония в дихлорметане/метаноле. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 163 мг, 91%; MS (ESI) m/z 587,4, 589,2;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,22 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,13-7,05 (м, 4H), 7,04-6,94 (м, 3H), 6,86 (с, 1H), 5,56 (с, 1H), 5,09 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,44 (т, J=4,4 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,70 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,61 (м, 4H), 3,16 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 2H), 2,31 (м, 2H), 2,03 (д, J=11,2 Гц, 1H).

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 151F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (3, 30,2 мг, 0,051 ммоль), цианид цинка (36,2 мг, 0,308 ммоль), порошок цинка (3,4 мг, 0,051 ммоль), Pd₂dba₃ (4,7 мг, 0,005 ммоль), dppf (5,7 мг, 0,010 ммоль), N,N-диметилформамид (0,3 мл) и воду (0,03 мл) объединяли в пузырьке на 1 драхму с магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, орошая газообразным аргоном в течение 2 мин. Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-38% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в ацетонитриле/воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 19,5 мг, 72%; энантимеры разделяли хиральной SFC [Lux Amylose-1 (4,6±250) мм, 5 мкм] в CO₂/MeOH/TEA (60:40:0,2).

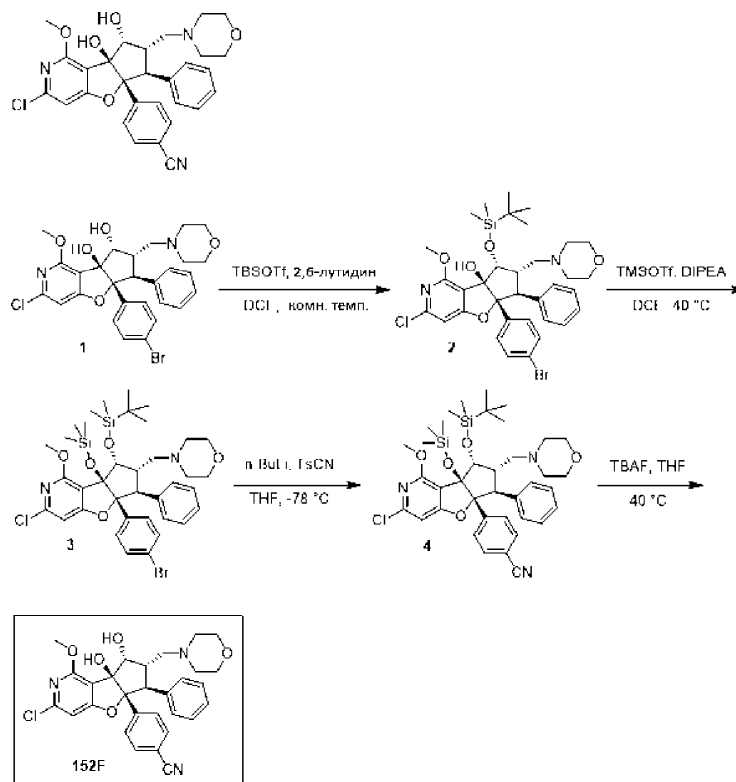
Пик 1 (соед. № 151F, 373 мг), R_t=1,379 мин, э.и.: 99,86%, [α]_D -69,0° (с 0,20, CHCl₃); MS (ESI) m/z 525,20 [M+1]⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 7,55 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,36 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,32 Гц, 2H), 7,09-7,06 (м, 2H), 7,00-6,98 (м, 3H), 5,85 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,61 (с ушир., 4H), 3,25 (с ушир., 1H), 2,57 (с ушир., 2H), 2,32 (с ушир., 2H), 2,07 (с ушир., 1H).

Пик 2 (383 мг), R_t=2,578 мин, э.и.: 99,90%, [α]_D +68,8° (с 0,25, CHCl₃); MS (ESI) m/z 525,20 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 7,55 (с, 1H), 7,51 (д, J=1,2 Гц, 2H), 7,36 (д, J=7,16 Гц, 2H), 7,08-7,01 (м, 5H), 5,85 (с, 1H), 5,29 (с ушир., 1H), 4,50 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,78 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,61 (с ушир., 3H), 3,50 (с, 1H), 3,26 (с, 1H), 2,57 (с ушир., 2H), 2,32 (с ушир., 2H), 2,07 (с ушир., 1H).

Пример 152. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-6,7,8-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 152F)



Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ола (2).

гас-трет-Бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (0,16 мл, 0,67 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси (не все растворено) гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-диола (1, 132 мг, 0,225 ммоль) и 2,6-диметилпиридина (0,16 мл, 1,35 ммоль) в DCE (2 мл) при комнатной температуре под аргоном. (Все твердые вещества растворялись), реакционную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 11 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на колонку с силикагелем и очищали хроматографией на силикагеле (5-30% EtOAc/гексаны) с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ола (2) в форме пенистого твердого вещества белого цвета. Выход: 151 мг, 96%; MS (ESI) m/z 701,3, 703,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,20-7,14 (м, 2H), 7,13-6,96 (м, 7H), 6,89 (с, 1H), 5,87 (с, 1H), 4,48 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,02 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,68-3,58 (м, 4H), 3,49-3,34 (м, 1H), 2,63-2,54 (м, 1H), 2,31-2,25 (м, 2H), 2,08 (дд, $J=12,2, 2,8$ Гц, 1H), 0,69 (с, 9H), 0,13 (с, 3H), 0,30 (с, 3H).

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-8a-((триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6E-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридина (3).

Триметилсилил трифторметансульфонат (0,06 мл, 0,32 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ола (2, 149 мг, 0,21 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (0,11 мл, 0,64 ммоль) в DCE (2 мл) при комнатной температуре под аргоном. Реакционную смесь нагревали при 40 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 1,5 ч. Добавляли дополнительное количество N,N-диизопропилэтиламина (0,11 мл, 0,64 ммоль), затем триметилсилил трифторметансульфонат (0,06 мл, 0,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 40 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фракции концентрировали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (1-20% EtOAc/гексаны) с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-8a-((триметилсилил)окси)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридина (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 155 мг, 94%; MS (ESI) m/z 773,3, 775,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,24-7,18 (м, 2H), 7,15-6,94 (м, 4H), 7,05-6,93 (м, 4H), 4,56 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,66-3,54 (м, 4H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,35-2,29 (м, 1H), 2,18 (дд, $J=12,5, 3,5$ Гц, 1H), 0,72 (с, 9H), 0,14 (с, 3H), -0,13 (с, 9H), -0,22 (с, 3H).

Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-7-(морфо-

линометил)-6-фенил-8а-(триметилсилил)окси)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (4).

п-Толуолсульфонил цианид от Aldrich (248835) перекристаллизовывали из толуола/гексанов, растворяли в THF и высушивали на молекулярных ситах 4 Å в течение 3 ч до использования. гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-бромфенил)-8-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-8а-(триметилсилил)окси)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин (3, 151 мг, 0,195 ммоль) растворяли в THF (2 мл) при перемешивании под аргоном. Полученный бесцветный раствор охлаждали до -78°C на ванне сухой лед/ацетон в течение 10 мин. Медленно добавляли н-бутиллитиев (2,5М в гексане) (0,086 мл, 0,215 ммоль). Желтоватую реакционную смесь перемешивали при -78°C под аргоном в течение 30 мин. Добавляли п-толуолсульфонил цианид (2М в THF) (0,14 мл, 0,27 ммоль), полученную смесь перемешивали при -78°C под аргоном в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (1 мл). После нагревания до комнатной температуры полученную смесь разделяли между водой и этилацетатом. Органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали препаративной ВЭЖХ (35-82% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли, нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и ацетонитрил удаляли на ротационном испарителе. Остаток экстрагировали дважды дихлорметаном. Органические фракции высушивали над Na₂SO₄, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом с получением гас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-8а-(триметилсилил)окси)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (4) в форме пенистого твердого вещества желтоватого цвета. Выход: 52,8 мг, 38%; MS (ESI) m/z 720,4 [M+1]⁺;

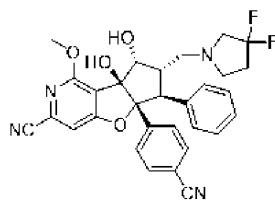
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,53-7,48 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 2H), 7,15-7,08 (м, 4H), 7,03-6,99 (м, 2H), 4,57 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,03 (д, J=13,1 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,67-3,55 (м, 4H), 3,38-3,33 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,37-2,32 (м, 2H), 2,20 (дд, J=12,4, 3,4 Гц, 1H), 0,72 (с, 9H), 0,15 (с, 3H), -0,11 (с, 9H), -0,23 (с, 3H).

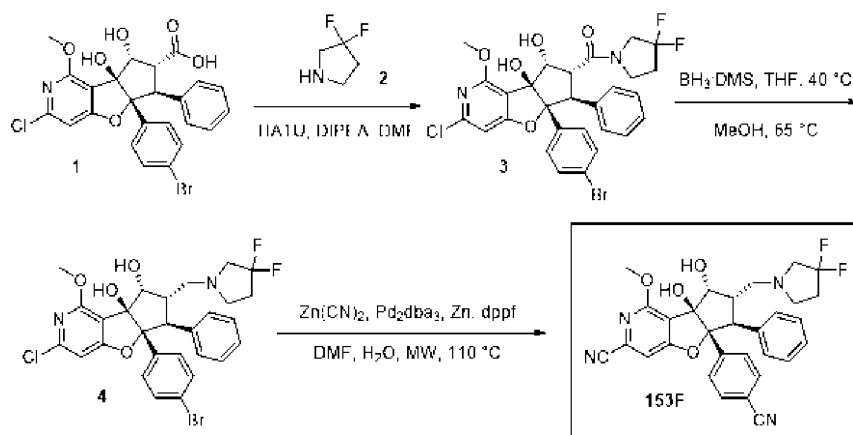
Синтез гас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 152F).

Тетрабутиламмоний фторид (1М в THF) (0,24 мл, 0,24 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-8-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-хлор-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-8а-(триметилсилил)окси)-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (4, 28,9 мг, 0,040 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 40°C с обратным холодильником под аргоном в течение 14 ч. Растворитель удаляли на ротационном испарителе. Остаток забирали в DMSO и метаноле, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-38% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 10%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в 50%-м ацетонитриле в воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением гас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 152F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 15,5 мг, 72%; MS (ESI) m/z 534,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,53-7,47 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,15 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,46 (т, J=4,3 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,77 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,68-3,55 (м, 4H), 3,22 (ддт, J=14,0, 10,2, 3,6 Гц, 1H), 2,62-2,56 (м, 2H), 2,34-2,29 (м, 2H), 2,09-2,03 (м, 1H).

Пример 153. гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-цианопенил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 153F)





Синтез *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанона (3).

НАТУ (30,7 мг, 0,081 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 40,9 мг, 0,077 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,70 мл) при комнатной температуре под аргоном. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,033 мл, 0,192 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 20 мин, добавляли 3,3-дифторпирролидин гидрохлорид (2, 22,1 мг, 0,154 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 40 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали три раза соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc/гексаны) с получением *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанона (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 47,7 мг, 99,9%; MS (ESI) *m/z* 621,1, 623,1 [*M*+1]⁺.

Синтез *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (4).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,109 мл, 1,15 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанона (3, 47,7 мг, 0,077 ммоль) в THF (1 мл) при комнатной температуре с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое образование пузырьков. Реакционную смесь нагревали при 40 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 7 ч. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (1 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 65 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 10 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно с водой, ацетонитрилом, метанолом и затем смесью 5%-го гидроксида аммония в дихлорметане/метаноле. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40 °C с получением *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 37,5 мг, 80%; MS (ESI) *m/z* 607,1, 609,2 [*M*+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,25-7,20 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 4H), 7,03-6,96 (м, 3H), 6,86 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,43 (т, J=4,7 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,70 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,19-3,05 (м, 2H), 2,92-2,65 (м, 4H), 2,31-2,18 (м, 2H), 2,13 (дд, J=11,9, 2,9 Гц, 1H).

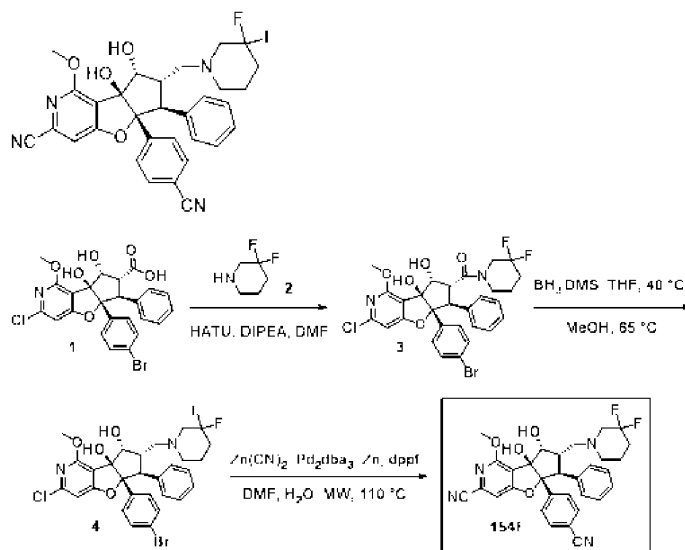
Синтез *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианфенил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 153F).

rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (4, 35,2 мг, 0,058 ммоль), цианид цинка (40,8 мг, 0,347 ммоль), порошок цинка (3,8 мг, 0,058 ммоль), Pd₂dba₃ (5,3 мг, 0,006 ммоль), dppf (6,44 мг, 0,012 ммоль), N,N-диметилформамид (0,30 мл) и воду (0,03 мл) объединяли в пузырьке на 1 драхму с магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, орошая газообразным аргоном в течение 2 мин. Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 110 °C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-40% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый про-

дукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в ацетонитриле/воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 153F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 20,8 мг, 66%; MS (ESI) m/z 545,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,11-7,05 (м, 2H), 7,03-6,97 (м, 3H), 5,88 (с, 1H), 5,36 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,50 (дд, $J=5,3, 4,1$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,77 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,22-3,12 (м, 2H), 2,91-2,68 (м, 4H), 2,30-2,19 (м, 2H), 2,15 (дд, $J=11,9, 2,9$ Гц, 1H).

Пример 154. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 154F)



Синтез гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метанола (3).

HATU (29,5 мг, 0,077 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 39,3 мг, 0,074 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,70 мл) при комнатной температуре под аргоном. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,032 мл, 0,184 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 20 мин, добавляли 3,3-дифторпиперидин гидрохлорид (2, 2 3,3 мг, 0,148 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 40 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали три раза соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны 10-100%) с получением гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метанола (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 42,6 мг, 91%; MS (ESI) m/z 635,3, 637,1 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,095 мл, 1,00 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метанола (3, 42,6 мг, 0,067 ммоль) в THF (1 мл) при комнатной температуре с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое образование пузырьков. Реакционную смесь нагревали при 40 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 7 ч. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (1 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 65 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 10 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем смесью 5%-го гидроксида аммония в дихлорметане/метаноле. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на рота-

ционном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 37,5 мг, 90%; MS (ESI) m/z 621,1, 623,2 $[M+1]^+$;

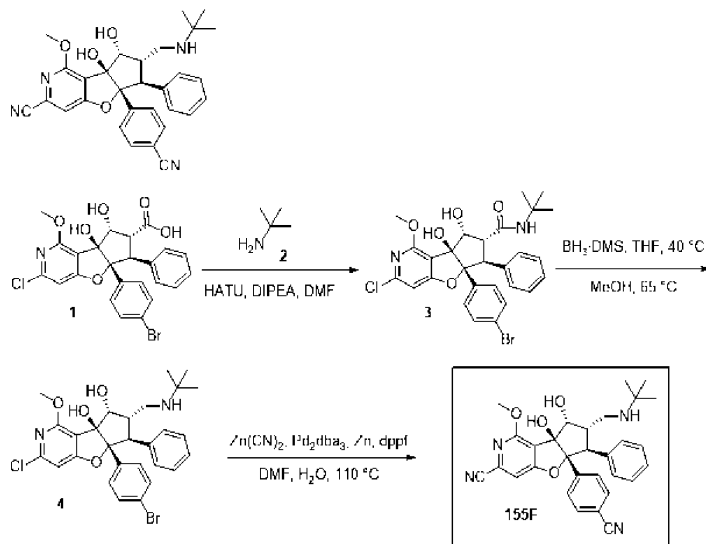
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,24-7,21 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 4H), 7,02-6,98 (м, 3H), 6,86 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,08 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,41 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,71 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,23-3,13 (м, 3H), 2,92 (кв., $J=11,4$ Гц, 1H), 2,70-2,54 (м, 2H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,14 (дд, $J=12,7, 2,9$ Гц, 1H), 1,93-1,82 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 2H).

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 154F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (4, 35,6 мг, 0,057 ммоль), цианид цинка (40,3 мг, 0,343 ммоль), порошок цинка (3,7 мг, 0,057 ммоль), Pd_2dba_3 (5,2 мг, 0,006 ммоль), dppf (6,4 мг, 0,011 ммоль), N, N-диметилформамид (0,30 мл) и воду (0,03 мл) объединяли в пузырьке на 1 драхму с магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, орошая газообразным аргонem в течение 2 мин. Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-42% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в ацетонитриле/воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 154F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 21,9 мг, 68%; MS (ESI) m/z 559,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,55 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,41-7,36 (м, 2H), 7,11-7,05 (м, 2H), 7,04-6,97 (м, 3H), 5,86 (с, 1H), 5,27 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,50-4,45 (м, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,78 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,96 (кв., $J=11,4$ Гц, 1H), 2,71-2,54 (м, 3H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,15 (дд, $J=12,6, 2,9$ Гц, 1H), 1,93-1,82 (м, 2H), 1,72-1,63 (м, 2H).

Пример 155. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(трет-бутиламино)метил-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 155F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-N-(трет-бутил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (3).

HATU (46,4 мг, 0,122 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 61,9 мг, 0,116 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при комнатной температуре. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,030 мл, 0,174 ммоль). Полученную реакционную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, добавляли 2-метилпропан-2-амин (2, 0,24 мл, 2,32 ммоль) и реакционную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом,

промывали три раза солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (20-60% EtOAc/гексаны) с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-N-(трет-бутил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 61,7 мг, 90%; MS (ESI) m/z 587,3, 589,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(трет-бутиламино)метил-3-хлор-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4).

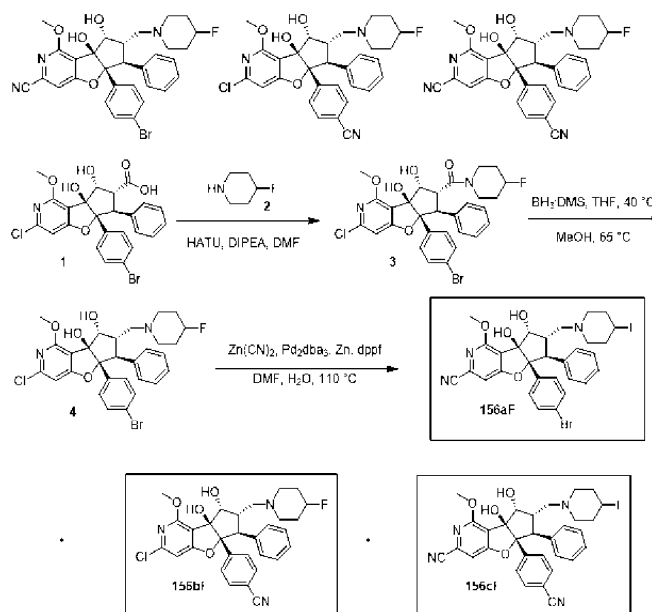
Комплекс боран-диметилсульфид (0,049 мл, 0,512 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-N-(трет-бутил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (3, 30,1 мг, 0,051 ммоль) в THF (1,5 мл) при комнатной температуре с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое образование пузырьков. Реакционную смесь нагревали при 40°C с обратным холодильником под аргоном в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (1 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 65°C с обратным холодильником под аргоном в течение 9,5 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем смесью 5%-го гидроксида аммония в дихлорметане/метаноле. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(трет-бутиламино)метил-3-хлор-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 23,7 мг, 81%; MS (ESI) m/z 573,2, 575,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(трет-бутиламино)метил-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 155F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(трет-бутиламино)метил-3-хлор-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (4, 20,8 мг, 0,036 ммоль), цианид цинка (25,5 мг, 0,217 ммоль), порошок цинка (2,4 мг, 0,036 ммоль), Pd₂dba₃ (3,3 мг, 0,004 ммоль), dppf (4,0 мг, 0,007 ммоль), N,N-диметилформамид (0,30 мл) и воду (0,03 мл) объединяли в пузырьке на 1 драхму с магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, орошая газообразным аргоном в течение 2 мин. Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-43% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в ацетонитриле/воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(трет-бутиламино)метил-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 155F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 12,6 мг, 68%; MS (ESI) m/z 511,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,56 (с, 1H), 7,55-7,49 (м, 2H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 2H), 7,04-6,95 (м, 3H), 5,88 (с, 1H), 5,78 (с, 1H), 4,55 (д, J=4,3 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,85 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,63 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,58-2,53 (м, 1H), 0,96 (с, 9H).

Пример 156. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 156aF), гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 156bF), гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 156cF)



Синтез *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(4-фторпиперидин-1-ил)метанона (3).

НАТУ (75,2 мг, 0,198 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 100,4 мг, 0,188 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) при комнатной температуре под аргоном. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,082 мл, 0,471 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 20 мин, добавляли 4-фторпиперидин гидрохлорид (2, 52,6 мг, 0,377 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали три раза солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc/гексаны) с получением *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(4-фторпиперидин-1-ил)метанона (3) в форме пенистого твердого вещества белого цвета. Выход: 107,6 мг, 92%; MS (ESI) *m/z* 617,3, 619,3 [*M*+1]⁺.

Синтез *rac*-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,165 мл, 1,74 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *rac*-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(4-фторпиперидин-1-ил)метанона (3, 107,6 мг, 0,174 ммоль) в THF (2,5 мл) при комнатной температуре с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое образование пузырьков. Реакционную смесь нагревали при 40 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 11,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (2 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 65 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 3:45. Реакционную смесь загружали непосредственно на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно с водой, ацетонитрилом, метанолом и затем смесью 5%-го гидроксида аммония в дихлорметане/метаноле. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40 °C с получением *rac*-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 102,4 мг, 97%; MS (ESI) *m/z* 603,4, 605,2 [*M*+1]⁺.

Синтез *rac*-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 156aF), *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 156bF), *rac*-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 156cF), *rac*-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (4, 25,1 мг, 0,042 ммоль), цианид цинка (24,4 мг, 0,208 ммоль), порошок цинка (0,3 мг, 0,004 ммоль, Pd₂dba₃ (3,8 мг, 0,004 ммоль),

dppf (4,6 мг, 0,008 ммоль), N,N-диметилформамид (0,60 мл) и воду (0,06 мл) объединяли в пузырьке на 1 драхму с магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, орошая газообразным аргонем в течение 2 мин. Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 110°C в течение 22 мин. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-44% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в ацетонитриле/воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением желаемого продукта в форме твердого вещества белого цвета.

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 156aF): выход: 2,6 мг, 11%; MS (ESI) m/z 594,2, 596,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52 (с, 1H), 7,25-7,22 (м, 2H), 7,14-7,05 (м, 4H), 7,04-6,96 (м, 3H), 5,74 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,76-4,58 (м, 1H), 4,47 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,71 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,57 (дд, J=12,7, 10,2 Гц, 2H), 2,48-2,38 (м, 1H), 2,30-2,17 (м, 1H), 2,04 (дд, J=12,6, 3,1 Гц, 2H), 1,99-1,60 (м, 4H).

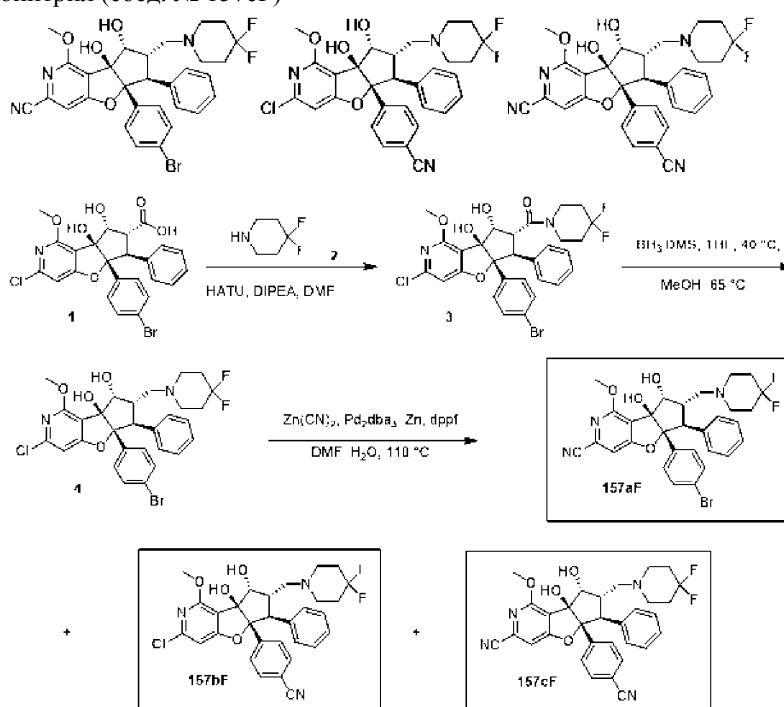
гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 156bF): выход: 5,7 мг, 25%; MS (ESI) m/z 550,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,53-7,47 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 7,02-6,96 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,67 (ддт, J=49,0, 7,3, 3,7 Гц, 1H), 4,44 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,76 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 1H), 2,59 (дд, J=12,6, 10,1 Гц, 1H), 2,26-2,19 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,98-1,62 (м, 4H).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианфенил)-7-(4-фторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 156cF): выход: 5,6 мг, 25%; MS (ESI) m/z 541,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (с, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 7,02-6,97 (м, 3H), 5,85 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,76-4,58 (м, 1H), 4,49 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,77 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,27-3,17 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 1H), 2,59 (дд, J=12,6, 10,1 Гц, 1H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,98-1,65 (м, 4H).

Пример 157. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 157aF), гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 157bF), гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианфенил)-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 157cF)



Синтез гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил) (4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанола (3).

НАТУ (74,9 мг, 0,197 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 99,9 мг, 0,188 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) при комнатной температуре. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,049 мл, 0,281 ммоль). Полученную реакционную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавляли 4,4-дифторпиперидин (2, 45,4 мг, 0,375 ммоль), и реакционную смесь закупоривали и перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали один раз водой, дважды соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (10-80% EtOAc/гексаны) с получением гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанола (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 113,7 мг, 95%; MS (ESI) m/z 635,3, 637,2 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,254 мл, 2,68 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метанола (3, 113,7 мг, 0,179 ммоль) в THF (3 мл) при комнатной температуре с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое образование пузырьков. Реакционную смесь нагревали при 40°C с обратным холодильником под аргоном в течение 17 ч. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (2 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 65°C с обратным холодильником под аргоном в течение 2,5 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем смесью 5%-го гидроксида аммония в дихлорметане/метаноле. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 102,6 мг, 92%; MS (ESI) m/z 621,2, 623,2 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 157aF), гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 157bF), гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 157cF), гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (4, 39,9 мг, 0,064 ммоль), цианид цинка (37,7 мг, 0,321 ммоль), порошок цинка (0,4 мг, 0,006 ммоль), Pd₂dba₃ (5,9 мг, 0,006 ммоль), dppf (7,1 мг, 0,013 ммоль), N,N-диметилформамид (0,90 мл) и воду (0,09 мл) объединяли в пузырьке на 1 драхму с магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, орошая газообразным аргоном в течение 2 мин. Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 110°C в течение 25 мин. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-46% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в ацетонитриле/воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением желаемого продукта в форме твердого вещества белого цвета.

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 157aF): выход: 3,2 мг, 8%; MS (ESI) m/z 612,2, 614,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52 (с, 1H), 7,25-7,22 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 4H), 7,04-6,96 (м, 3H), 5,75 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,70 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,74-2,58 (м, 3H), 2,47-2,39 (м, 2H), 2,10 (дд, J=12,5, 3,1 Гц, 1H), 2,05-1,90 (м, 4H).

гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. №

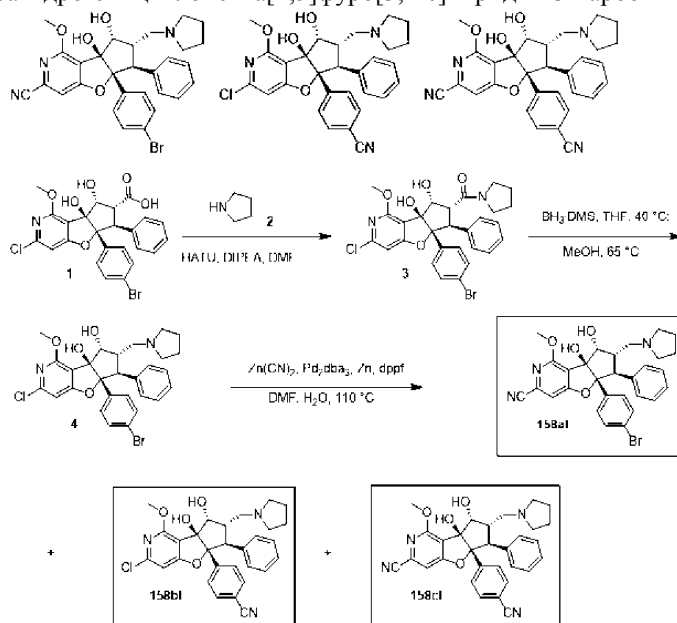
157bF): выход: 8,2 мг, 23%; MS (ESI) m/z 568,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,53-7,48 (м, 2H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,11-7,04 (м, 2H), 7,02-6,96 (м, 3H), 6,90 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,14 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,46 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,76 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,26-3,17 (м, 1H), 2,76-2,60 (м, 3H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,13 (дд, $J=12,7$, 3,1 Гц, 1H), 2,04-1,91 (м, 4H).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 157cF): выход: 6,7 мг, 19%; MS (ESI) m/z 559,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 7,55 (с, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 7,03-6,97 (м, 3H), 5,85 (с, 1H), 5,26 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,50 (т, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,77 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 2,76-2,59 (м, 3H), 2,47-2,41 (м, 2H), 2,13 (дд, $J=12,5$, 3,1 Гц, 1H), 2,04-1,91 (м, 4H).

Пример 158. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 158aF), гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 158bF), гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 158cF)



Синтез гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(пирролидин-1-ил)метанона (3).

HATU (75,2 мг, 0,198 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 100,4 мг, 0,188 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) при комнатной температуре под аргоном. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,082 мл, 0,471 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 20 мин. Добавляли пирролидин (2, 26,8 мг, 0,377 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 25 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали три раза соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (10-100% EtOAc/гексаны) с получением гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(пирролидин-1-ил)метанона (3) в форме пенистого твердого вещества белого цвета. Выход: 110 мг, 99,9%; MS (ESI) m/z 585,2, 587,3 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,178 мл, 1,88 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(пирролидин-1-ил)метанона (3, 110 мг, 0,188 ммоль) в THF (3 мл) при комнатной температуре с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое образование пузырьков.

Реакционную смесь нагревали при 40°C с обратным холодильником под аргоном в течение 8:45. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (2 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 65°C с обратным холодильником под аргоном в течение 34 ч. Реакционную смесь загружали непосредст-

венно на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем смесью 5%-го гидроксида аммония в дихлорметане/метаноле. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 92,9 мг, 87%; MS (ESI) m/z 571,4, 573,1.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 158aF), гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 158bF), гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 158cF), гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (4, 39,5 мг, 0,069 ммоль), цианид цинка (40,6 мг, 0,345 ммоль), порошок цинка (0,5 мг, 0,007 ммоль), Pd₂dba₃ (6,3 мг, 0,007 ммоль), dppf (7,7 мг, 0,014 ммоль), N,N-диметилформамид (0,90 мл) и воду (0,09 мл) объединяли в пузырьке на 1 драхму с магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, орошая газообразным аргоном в течение 2 мин. Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 110°C в течение 22 мин. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-42% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в ацетонитриле/воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением желаемого продукта в форме твердого вещества белого цвета.

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 158aF): выход: 4,7 мг, 12%; MS (ESI) m/z 562,2, 564,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52 (с, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,12-7,06 (м, 4H), 7,04-6,95 (м, 3H), 5,74 (с, 1H), 5,43 (br s, 1H), 4,50 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,74 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,16-3,06 (м, 1H), 2,80-2,73 (м, 1H), 2,58-2,53 (м, 2H), 2,46-2,39 (м, 2H), 2,15 (дд, J=12,0, 3,0 Гц, 1H), 1,71-1,66 (м, 4H).

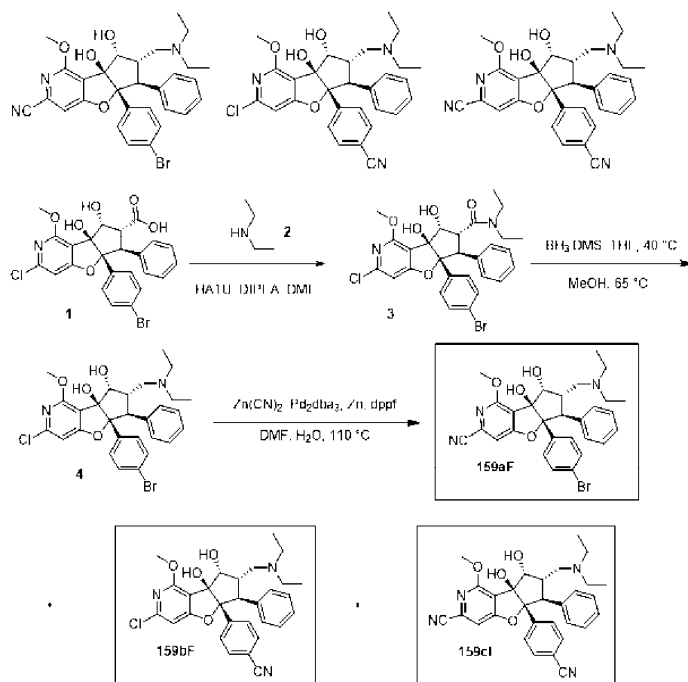
гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 158bF): выход: 8,9 мг, 25%; MS (ESI) m/z 518,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,53-7,49 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,10-7,05 (м, 2H), 7,02-6,96 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 5,38 (br s, 1H), 4,48 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,79 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,80 (т, J=11,0 Гц, 1H), 2,62-2,56 (м, 2H), 2,48-2,42 (м, 2H), 2,19 (д, J=12,0 Гц, 1H), 1,73-1,67 (м, 4H).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 158cF): выход: 4,1 мг, 12%; MS (ESI) m/z 509,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (с, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,11-7,05 (м, 2H), 7,03-6,97 (м, 3H), 5,86 (с, 1H), 4,53 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,81 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,22-3,14 (м, 1H), 2,85-2,78 (м, 1H), 2,65-2,58 (м, 2H), 2,21 (д, J=12,1 Гц, 1H), 1,74-1,67 (м, 4H).

Пример 159. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(диэтиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 159aF), гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диэтиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 159bF), гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(диэтиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 159cF)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N,N-диэтил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (3).

HATU (75,4 мг, 0,198 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 10,6 мг, 0,189 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) при комнатной температуре под аргоном. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,082 мл, 0,472 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 20 мин. Добавляли диэтиламин (2, 0,039 мл, 0,378 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 20 мин. Добавляли дополнительное количество диэтиламина (2, 0,50 мл, 4,83 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали три раза соевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексаны 10-100%) с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N,N-диэтил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (3) в форме пенистого твердого вещества белого цвета. Выход: 90,1 мг, 81%; MS (ESI) m/z 587,4, 589,2 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диэтиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,145 мл, 1,53 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N,N-диэтил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (3, 90,1 мг, 0,153 ммоль) в THF (2,5 мл) при комнатной температуре с обратным холодильником под аргоном. Наблюдалось некоторое образование пузырьков. Реакционную смесь нагревали при 40 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 8:45. После охлаждения до комнатной температуры влажный метанол (2 мл) добавляли медленно по каплям. Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 65 °C с обратным холодильником под аргоном в течение 11,5 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем смесью 5%-го гидроксида аммония в дихлорметане/метаноле. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40 °C с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диэтиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 12,3 мг, 82%; MS (ESI) m/z 573,2, 575,2 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(диэтиламино)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 159aF), гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диэтиламино)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 159bF), гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(диэтиламино)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 159cF), гас-

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диэтиламино)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (4, 39,9 мг, 0,070 ммоль), цианид цинка (40,8 мг, 0,348 ммоль), порошок цинка (0,5 мг, 0,007 ммоль), Pd₂dba₃ (6,4 мг, 0,007 ммоль), dppf (7,7 мг, 0,014 ммоль), N,N-диметилформамид (0,90 мл) и воду (0,09 мл) объединяли в пузырьке на 1 драхму с магнитной мешалкой. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, орошая газообразным аргоном в течение 2 мин. Реакционную смесь закупоривали, перемешивали и нагревали при 110°C в течение 25 мин. Реакционную смесь разбавляли DMSO и метанолом, фильтровали и очищали препаративной ВЭЖХ (15-43% ацетонитрила в воде с 0,1% TFA). Фракции, содержащие желаемый продукт, загружали на ионообменную колонку Strata X-C от Phenomenex. Колонку промывали последовательно водой, ацетонитрилом, метанолом и затем 5%-м гидроксидом аммония в метаноле/дихлорметане. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали на ротационном испарителе. Остаток забирали в ацетонитриле/воде, обрабатывали ультразвуком в течение нескольких секунд и лиофилизировали досуха с получением желаемого продукта в форме твердого вещества белого цвета. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(диэтиламино)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 159aF): выход: 5,2 мг, 13%; MS (ESI) m/z 564,2, 566,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52 (с, 1H), 7,28-7,22 (м, 2H), 7,13-7,06 (м, 4H), 7,04-6,96 (м, 3H), 5,74 (с, 1H), 4,48 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,76 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,14-3,07 (м, 1H), 2,66-2,58 (м, 3H), 2,47-2,40 (м, 2H), 2,22 (д, J=12,7 Гц, 1H), 0,94 (т, J=7,0 Гц, 6H).

гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(диэтиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 159bF): выход: 9,4 мг, 26%; MS (ESI) m/z 520,3 [M+1]⁺;

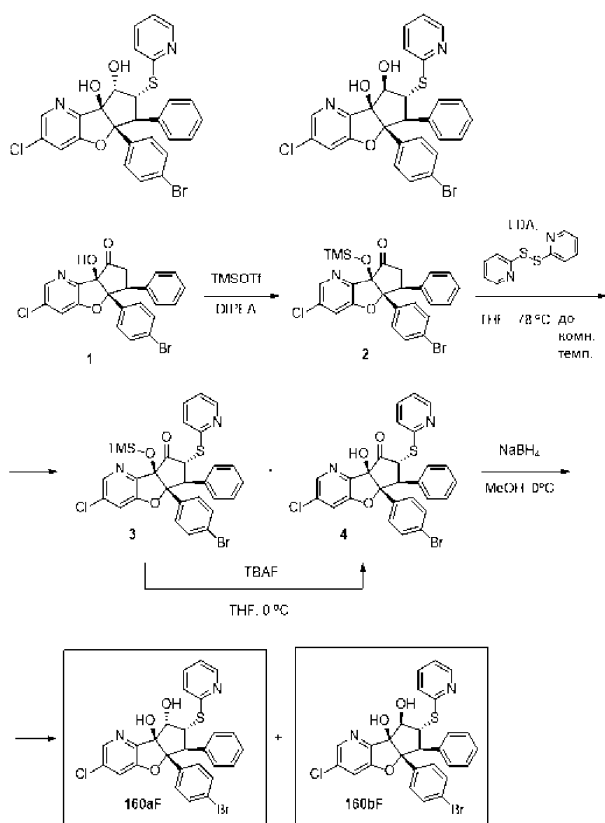
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,54-7,49 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 7,02-6,97 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,45 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,81 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 2,69-2,56 (м, 3H), 2,47-2,40 (м, 2H), 2,27-2,19 (м, 1H), 0,94 (т, J=7,1 Гц, 6H).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(диэтиламино)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 159cF): выход: 5,9 мг, 17%; MS (ESI) m/z 511,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (с, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,11-7,05 (м, 2H), 7,03-6,97 (м, 3H), 5,84

(с, 1H), 4,50 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,83 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,21-3,12 (м, 1H), 2,67-2,59 (м, 3H), 2,48-2,40 (м, 2H), 2,24 (д, J=12,7 Гц, 1H), 0,95 (т, J=7,0 Гц, 6H).

Пример 160. гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 160aF), гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 160bF)



Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-8a-(триметилсилил)окси)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (2).

В высушенной пламенем колбе гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-он (1, 300 мг, 0,657 ммоль) растворяли в дихлорметане (4,4 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,4 ммоль) и триметилсилил трифторметансульфонат (0,15 мл, 0,83 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C. Через 20 мин наблюдали полное превращение. Добавляли воду, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали (3× дихлорметан). Объединенные органические фазы затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-20% этилацетата/гексан) с получением гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-8a-(триметилсилил)окси)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 292 мг, 84%; MS (ESI) m/z 527,9 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-8a-(триметилсилил)окси)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (3) и гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (4).

В высушенной пламенем колбе NN-диизопропиламин (0,06 мл, 0,4 ммоль) растворяли в THF (2,5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли раствор н-бутиллития (2,5M в гексане, 0,15 мл, 0,38 ммоль) и смесь перемешивали в течение 10 мин, затем охлаждали до -78°C. Затем добавляли гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-8a-(триметилсилил)окси)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-он (2, 188 мг, 0,355 ммоль) в 1,5 мл THF, и смесь, перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Добавляли раствор 2-(2-пиридилдисульфанил)пиридина (102 мг, 0,462 ммоль) в 1 мл THF и смеси давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили NH_4Cl (водный раствор). Смесь экстрагировали дихлорметаном трижды, и объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-40% этилацетата/гексан) с получением гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-8a-(триметилсилил)окси)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (3). Выход: (87 мг, 0,14 ммоль, 39%); MS (ESI) m/z 637,0 $[\text{M}+1]^+$, и гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-она (4). Выход: 46 мг (0,081 ммоль), 23%; MS (ESI) m/z 565,0 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-он (4) через десилилирование (3).

Исходный материал гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-8a-(триметилсилил)окси)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-он (3, 79,3 мг,

0,124 ммоль) растворяли в THF (2,5 мл), охлаждали до 0°C и обрабатывали тетрабутиламмоний фторидом (1,0М в THF, 0,14 мл, 0,14 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин полноту и чистоту превращения наблюдали с помощью TLC. Реакционную смесь гасили (NH₄Cl (водный раствор)) и смесь экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт объединяли с сырым продуктом от аналогично проводимой реакции с 5,3 мг (0,0083 ммоль) исходного материала в целях очистки. Очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% этилацетата/гексан) с получением гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-она (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 74,2 мг (0,131 ммоль, 99%); MS (ESI) m/z 565 [M+1]⁺.

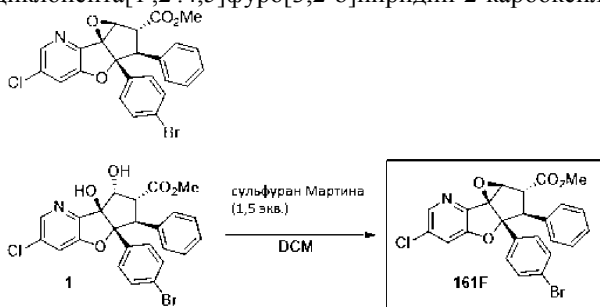
Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 160aF) и гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 160bF).

Исходный материал гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-он (4, 33 мг, 0,058 ммоль) растворяли в метаноле (1 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли NaBH₄ (22 мг, 0,58 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C. Через 10 мин наблюдалось полное превращение; LCMS показала довольно чистое превращение в смесь диастереомерных спиртов 5:6 (отношение 5:6 приблизительно 1:9). Смесь непосредственно подвергали хроматографии на колонке (SiO₂, 0-40% этилацетата/гексан) с получением 12,3 мг немного нечистого син-диола (соед. № 160bF) и 3 мг немного нечистого антидиола (соед. № 160aF). Синдиол (соед. № 160bF) повторно очищали ВЭЖХ с обратной фазой (C18, MeCN/вода+0, 1% TFA) и наконец препаративной TLC с получением чистого гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 160bF) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 4,1 мг; MS (ESI) m/z 567,0 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13-8,10 (м, 1H), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,56 (ддд, J=7,6, 7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,22 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,07 (ддд, J=7,6, 4,9, 1,0 Гц, 1H), 7,04-6,97 (м, 4H), 6,82-6,77 (м, 2H), 6,65 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,90 (дд, J=6,8, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=14,2, 6,8 Гц, 1H), 3,73 (д, J=14,2 Гц, 1H). Антидиол (соед. № 160aF) повторно очищали препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан/MeOH=19/1) с получением чистого гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 160aF) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,2 мг; MS (ESI) m/z 567,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (BD, J=5,1 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,63 (ддд, J=7,9, 7,9, 2,1 Гц, 1H), 7,29-7,23 (м, 3H), 7,18 (бдд, J=7,9 Гц, 5,1 Гц, 1H), 7,14 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,03-6,94 (м, 5H), 6,26 (с, 1H), 5,93 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,50 (дд, J=14,7, 4,0 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=5,9, 4,0 Гц, 1H), 4,29 (д, J=14,7 Гц, 1H).

Пример 161. гас-Метил-(1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-1a,2,3,3a-тетрагидрооксирено[2'',3'':1',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоксилат (соед. № 161F)

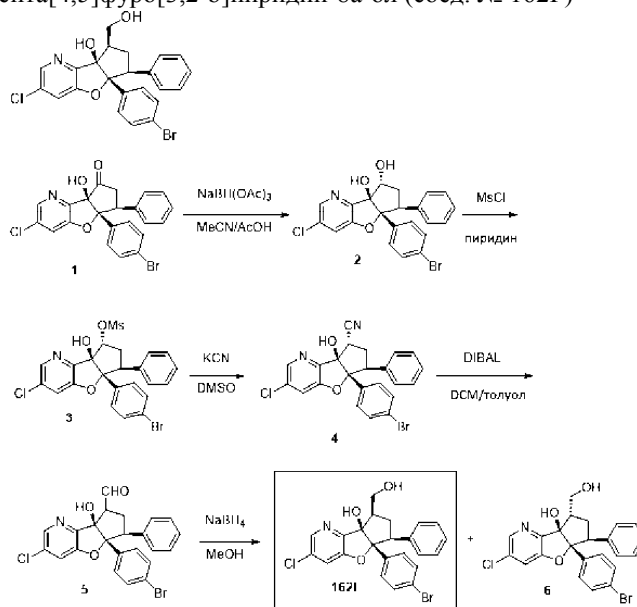


Синтез гас-метил-(1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-1a,2,3,3a-тетрагидрооксирено[2'',3'':1',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (соед. № 161F).

гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (1, 42 мг, 0,081 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,6 мл) под аргоном. Добавляли сульфурэн Мартина (82 мг, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Смесь стала темно-красной. Через 6 ч реакционную смесь гасили NH₄Cl (водный раствор). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×) и объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка повторной хроматографией на колонке (SiO₂, 0-30% этилацетата/гексан, затем 0-20% этилацетат/гексан) с получением гас-метил-(1aS,2R,3S,3aR,8bS)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-3-фенил-1a, 2,3,3a-тетрагидрооксирено[2'',3'':1',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (соед. № 161F) в форме твердого вещества светло-оранжевого цвета. Выход: 29,6 мг (0,0594 ммоль), 73%; MS (ESI) m/z 498,0 [M+1]⁺;

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,17 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,23-7,19 (м, 2H), 7,15-7,10 (м, 5H), 7,05-7,00 (м, 2H), 4,91 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 3,72 (с, 3H), 3,72 (дд, $J=11,8$, 0,6 Гц, 1H).

Пример 162. *rac*-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8a-ол (соед. № 162F)



Синтез *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8a-диола (2).

Исходный материал *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-6,7-дигидроциклопента[4,5]фууро[1,2-b]пиридин-8-он (1, 2 09 мг, 0,458 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2 мл) и MeCN (2 мл) и добавляли триацетоксигидрид натрия (0,97 г, 4,6 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин аккуратно добавляли воду. Смесь экстрагировали дихлорметаном трижды и объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-30% этилацетат/гексан) с получением *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8a-диола (2). Выход: 196 мг (0,427 ммоль), 93%; MS (ESI) m/z 458,1 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфоната (3).

К раствору *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8a-диола (2, 196 мг, 0,427 ммоль) в пиридине (4,5 мл) добавляли метансульфонил хлорид (0,04 мл, 0,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили NH_4Cl (водный раствор) и смесь экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-50% этилацетат/гексан) с получением *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфоната (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 185 мг (0,345 ммоль), 81%; MS (ESI) m/z 535,9 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (4).

К раствору *rac*-(5aR,6S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфоната (3, 185 мг, 0,345 ммоль) в DMSO (3,5 мл) добавляли цианид калия (45 мг, 0,69 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре под аргонном. Через 1,5 ч смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой и соевым раствором, затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-45% этилацетата/гексан) с получением *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (4) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 149 мг (0,319 ммоль), 92%; MS (ESI) m/z 467,1 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез *rac*-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-карбальдегида (5).

Исходный материал *rac*-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрил (4, 20 мг, 0,043 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,4 мл) и охлаждали до -78°C . Добавляли DIBAL (1M раств. в толуоле) (0,1 мл, 0,1 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C . Через 2,5 ч добавляли еще 0,05 мл раствора DIBAL (1M в толуоле, 0,05

ммоль). Еще через 30 мин смеси давали нагреться до -20°C в течение 1 ч. Затем добавляли MeOH (0,1 мл), затем приблизительно 2 мл насыщ. водного раствора сегнетовой соли. Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, затем экстрагировали (3× дихлорметан).

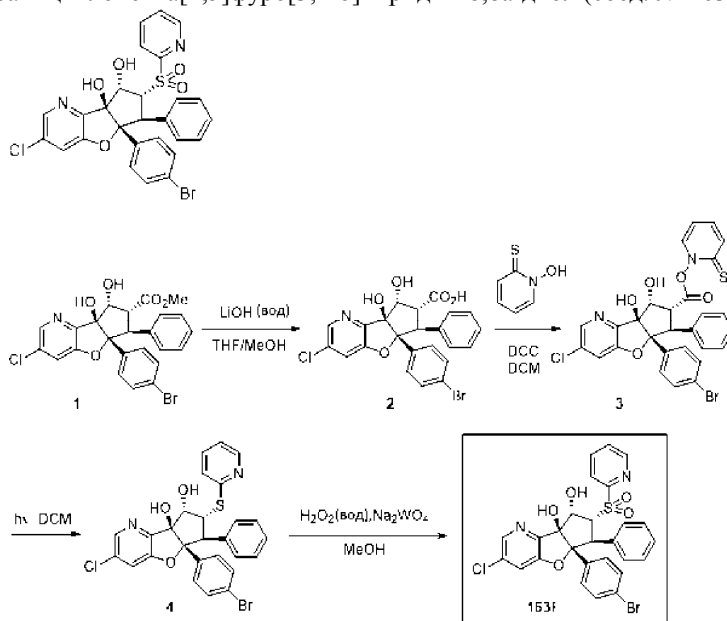
Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт, содержащий диастереомерную смесь C1-альдегидов (5), непосредственно использовали на следующей стадии.

Синтез гас-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 162F).

Сырой продукт гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбальдегид (5) с предыдущей стадии растворяли в метаноле (1 мл) под аргоном и охлаждали до 0°C . Добавляли боргидрид натрия (16 мг, 0,42 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при комнатной температуре. Через 45 мин общего времени реакции реакцию смесь гасили водой и полученную смесь экстрагировали трижды этилацетатом. Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка препаративной TLC (SiO_2 , EtOAc/гексан=1/1) в 2 стадии с получением первичного спирта гас-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 162F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,3 мг (0,0028 ммоль), 6%; MS (ESI) m/z 472,1 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,31 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,13-7,07 (м, 3H), 7,00-6,97 (м, 2H), 5,57 (с, 1H), 4,55 (бт, $J=5,4$ Гц, 1H), 4,07-4,01 (м, 1H), 3,85-3,76 (м, 1H), 3,55 (дд, $J=14,0$, 6,2 Гц, 1H), 2,73-2,63 (м, 1H), 2,35 (ддд, $J=13$, 13, 13 Гц, 1H), 2,24 (ддд, $J=13$, 6,5, 6,5 Гц, 1H).

Пример 163. гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илсульфонил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 163F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (2).

К гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилату (1, 400 мг, 0,774 ммоль) в метаноле (3 мл) и THF (3 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH (водный раствор) (2M, 6 мл, 12 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C . Через 1 ч смесь охлаждали до комнатной температуры, перемешивали в течение еще 1,5 ч, подкисляли 2M соляной кислотой (водный раствор) (6,5 мл) и разбавляли EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали трижды (EtOAc) и объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением сырой гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (2). Выход: 416 мг; MS (ESI) m/z 502,0 $[\text{M}+1]^+$. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез гас-2-тиоксопиридин-1(2H)-ил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (3).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (2, 416 мг сырого продукта, полученного на предыдущей стадии) и 1-гидроксипиридин-2-тиона (112 мг, 0,881 ммоль) в дихлорметане

(7,5 мл) в пузырьке, огражденном от света, добавляли DCC (176 мг, 0,851 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Через 17,5 ч смесь концентрировали и остаток забирали в MeCN и фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% этилацетата/гексан; колонка была покрыта алюминиевой фольгой) дала 464 мг (0,758 ммоль, 98% за 2 стадии) гас-2-тиоксопиридин-1(2H)-ил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (3) в форме твердого вещества желтого/зеленого цвета; MS (ESI) m/z 611 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8а-диола (4).

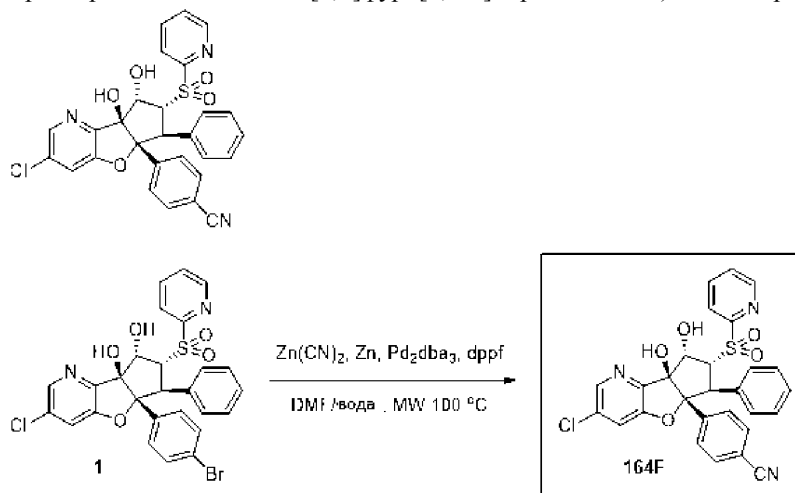
гас-2-тиоксопиридин-1(2H)-ил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (3, 56 мг, 0,092 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,5 мл) в микроволновом пузырьке на 5 мл под аргоном. Пузырек закрывали и смесь перемешивали и облучали (лампа HDX XG-1026, галогенная лампа на 250 Вт, 1 ч). Через 20 мин полное превращение наблюдали при помощи LCMS. Смесь концентрировали и сырой продукт очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% этилацетата/гексан) для получения 42,3 мг (0,0745 ммоль, 81%) гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8а-диола (4) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 566,9 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7'-(пиридин-2-илсульфонил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8а-диола (соед. № 163F).

гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8а-диол (4, 42,3 мг, 0,0745 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли пероксид водорода (30% в воде, 0,07 мл, 0,7 ммоль), сопровождалась дигидратом вольфрамата натрия (12,3 мг, 0,0373 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре, через 2-5 ч добавляли воду и смесь экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% этилацетат/дихлорметан) дала продукт, загрязненный (не делимым) промежуточным соединением сульфоксида. Материал повторно подвергали тем же условиям реакции. Через 9 ч 1 мл N,N-диметилформамида добавляли для улучшения растворимости. Еще через 1,5 ч добавляли еще 0,07 мл пероксида водорода (30% в воде, 0,7 ммоль), смесь перемешивали в течение ночи. Затем добавляли еще 0,07 мл пероксида водорода (30% в воде, 0,7 ммоль). Через 2 дня реакция была полной, как было видно по LCMS. Смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3×). Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-40% этилацетата/дихлорметан) дала 18,4 мг (41%) гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илсульфонил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8а-диола (соед. № 163F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 598,9 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (ддд, J=4,7, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (ддд, J=7,7, 7,7, 1,7, 1H), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,64 (ддд, J=7,7, 4,7, 1,0 Гц, 1H), 7,40 (ддд, J=7,7, 1,0, 1,0 Гц, 1H), 7,24 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,89-6,83 (м, 1H), 6,77 (т, J=7,3 Гц, 2H), 6,65 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,11 (д, J=6,2 Гц, 1H), 5,26 (дд, J=13,7, 4,3 Гц, 1H), 4,80 (дд, J=6,2, 4,3 Гц, 1H), 4,69 (д, J=13,7 Гц).

Пример 164. гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илсульфонил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 164F)

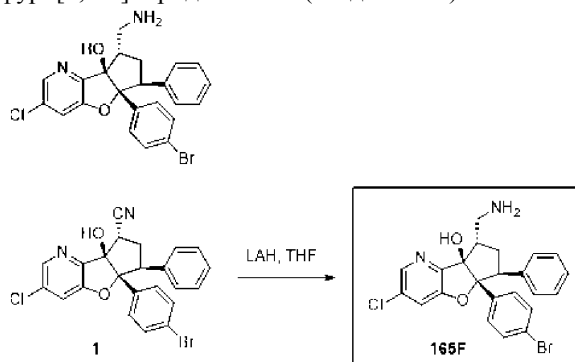


Синтез гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илсульфонил)-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 164F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(5aR,6S,7R,8S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-7-(пиридин-2-илсульфонил)-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (1, 50 мг, 0,083 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,8 мл) и воде (0,08 мл). Добавляли цианид цинка (33 мг, 0,28 ммоль) и цинк (3 мг, 0,05 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (14 мг, 0,025 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (11 мг, 0,012 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение всего 1 ч 15 мин. Затем смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном дважды. Затем объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% этилацетата/дихлорметан) дала 16,3 мг гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илсульфонил)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 164), содержащего следы исходного материала. Этот материал повторно очищали ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA) с получением 10 мг (0,018 ммоль, 22%) чистого гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илсульфонил)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 164F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 546,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,80 (ддд, J=4,7, 1,7, 1,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,81 (ддд, J=7,8, 7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,65 (ддд, J=7,8, 4,7, 1,0 Гц, 1H), 7,50 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,43 (ддд, J=7,8, 1,0, 1,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,89-6,84 (м, 1H), 6,78 (т, J=7,5 Гц, 2H), 6,71-6,67 (м, 2H), 6,59 (б, 1H), 6,14 (б, 1H), 5,33 (дд, J=13,8, 4,3, 1H), 4,80 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,75 (д, J=13,8 Гц, 1H).

Пример 165. гас-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ол (соед. № 165F)

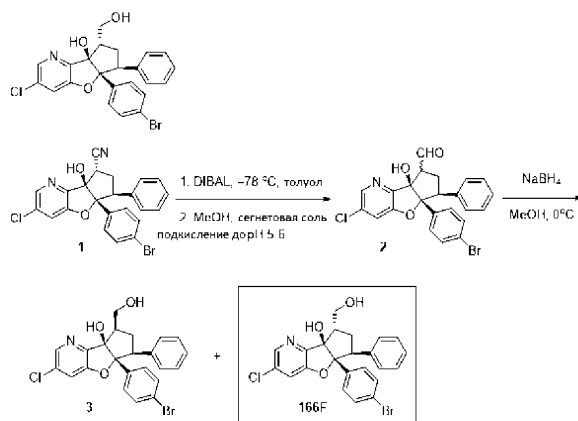


Синтез гас-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 165F).

К раствору гас-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-карбонитрила (1, 20 мг, 0,043 ммоль) в THF (0,5 мл) при 0°C добавляли ЛАН (3,4 мг, 0,090 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч 0,02 мл воды добавляли при 0°C, затем 0,02 мл 12,5% NaOH (водный раствор) и приблизительно 60 мг Na₂SO₄. Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем фильтровали через целит (ополаскивая дихлорметаном) и концентрировали. Сырой продукт (приблизительно 19 мг, желтая пена) очищали повторной ВЭЖХ (C18, MeCN/H₂O+0,1% TFA) для получения 5,3 мг (0,0091 ммоль, 21%) соли TFA гас-(5aR,6S,8S,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 165F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 470,9 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,01 (б, 3H), 7,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,16-7,08 (м, 5H), 6,96-6,92 (м, 2H), 6,01 (с, 1H), 3,74 (дд, J=9,9, 8,5 Гц, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,20-3,10 (м, 1H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,60 (ддд, J=14,0, 9,9, 9,9 Гц, 1H), 1,86 (ддд, J=14,0, 8,5, 6,2, 1H).

Пример 166. гас-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ол (соед. № 166F)



Синтез гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбальдегида (2).

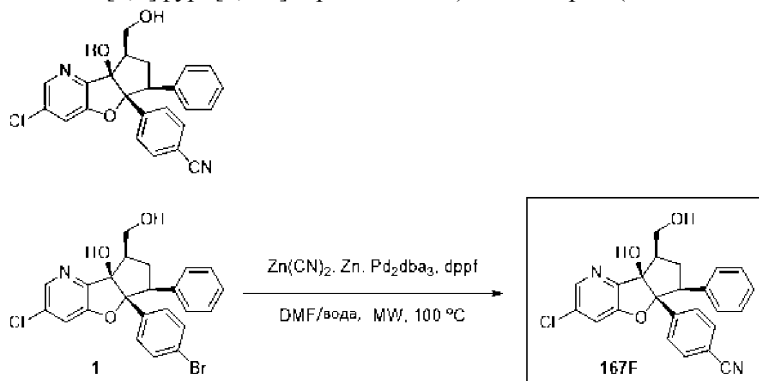
Исходный материал гас-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрил (1, 84 мг, 0,18 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,8 мл) и охлаждали до -78°C . Добавляли DIBAL (1,0M раств. в толуоле, 0,39 мл, 0,39 ммоль), смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем нагревали до 0°C в течение 30 мин и перемешивали в течение еще 30 мин. Затем 2M водный раствор соляной кислоты (0,7 мл) добавляли по каплям и смесь разбавляли насыщенным водным раствором сегетовой соли и дихлорметана и энергично перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт (смесь эпимеров) гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбальдегид (2) непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез гас-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 166F).

Исходный материал гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбальдегид (2) (сырой продукт с предыдущей стадии) растворяли в метаноле (1,8 мл) под аргонем и охлаждали до 0°C . Добавляли боргидрид натрия (34 мг, 0,90 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем при комнатной температуре в течение 5 мин. Полное превращение наблюдали при помощи TLC (гексан/EtOAc=1/1). Реакционную смесь гасили при 0°C (вода) и смесь экстрагировали (3× дихлорметан). Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% этилацетата/дихлорметан) дала 14,6 мг (приблизительно 0,03 ммоль, приблизительно 17%) немного нечистого продукта, который повторно очищали ВЭЖХ (C_{18} , MeCN/вода+0,1% TFA) и наконец препаративной TLC (SiO_2 , EtOAc/гексан=1/1) с получением 3,7 мг (0,0078 ммоль) чистого гас-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 166F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 472,0 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,26 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,12-7,07 (м, 3H), 6,97-6,92 (м, 2H), 5,98 (с, 1H), 4,79 (дд, $J=6,9$, 4,4 Гц, 1H), 4,05 (ддд, $J=10,8$, 5,9, 4,4 Гц, 1H), 3,61 (дд, $J=12,0$, 7,6 Гц, 1H), 3,48-3,40 (м, 1H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,60-2,47 (м, 1H), 1,89 (ддд, $J=13,5$, 7,6, 3,6 Гц, 1H).

Пример 167. гас-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 167F)

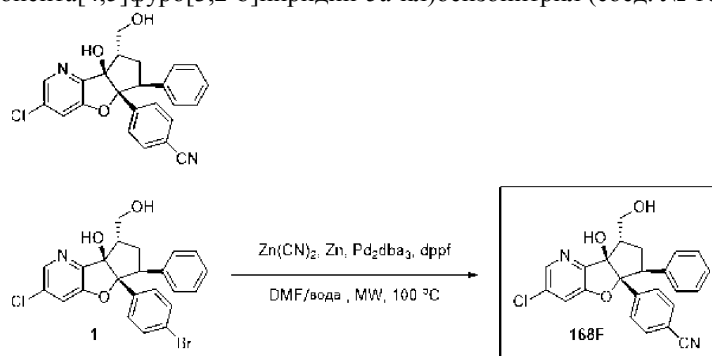


Синтез гас-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 167F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ол (1, 12,7 мг, 0,0269 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и воде (0,05 мл). Добавляли цианид цинка (11 мг, 0,094 ммоль) и цинк (1 мг, 0,02 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (4,6 мг, 0,0083 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,5 мг, 0,0039 ммоль) и смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение 1:10. Затем смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном дважды. Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% этилацетата/гексан) дала 3,8 мг (0,0091 ммоль, 34%) гас-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 167F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 419,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,78 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,12-7,03 (м, 3H), 7,00-6,96 (м, 2H), 5,66 (с, 1H), 4,59 (дд, J=6,1, 4,8 Гц, 1H), 4,06 (ддд, J=11,0, 4,8, 4,8 Гц, 1H), 3,84 (ддд, J=11,0, 7,8, 6,1 Гц, 1H), 3,63 (дд, J=14,0, 6,2 Гц, 1H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,40 (б ддд, J=13, 13, 13 Гц, 1H), 2,26 (б ддд, J=13, 6,5, 6,5 Гц, 1H).

Пример 168. гас-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 168F)

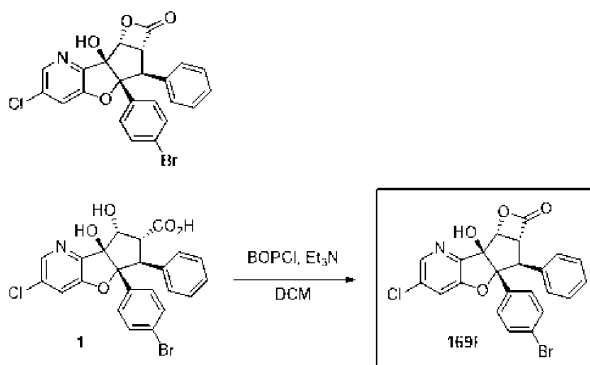


Синтез гас-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 168F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(5aR,6S,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(гидроксиметил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ол (1, 12,4 мг, 0,0262 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и воде (0,05 мл). Добавляли цианид цинка (10,5 мг, 0,0894 ммоль) и цинк (1 мг, 0,02 ммоль) и смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (4,5 мг, 0,0081 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,5 мг, 0,0038 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение всего 45 мин. Затем смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном дважды. Затем объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% этилацетата/гексан) и препаративной TLC (SiO₂, EtOAc/гексан=2/1) дала 3,8 мг (0,0091 ммоль, 35%) гас-4-((5aR,6S,8S,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(гидроксиметил)-6-фенил-6,7,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 168F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 419,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,13-7,06 (м, 3H), 6,96-6,92 (м, 2H), 5,77 (с, 1H), 4,79 (дд, J=6,9, 4,4 Гц, 1H), 4,07-4,01 (м, 1H), 3,69 (дд, J=12,1, 7,7 Гц, 1H), 3,49-3,41 (м, 1H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,65-2,54 (м, 1H), 1,93 (ддд, J=13,4, 7,7, 3,6 Гц, 1H).

Пример 169. гас-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-8b-гидрокси-3-фенил-3,3a,8b,8c-тетрагидрооксето[3'',2'':4', 5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-2(2aH)-он (соед. № 169F)

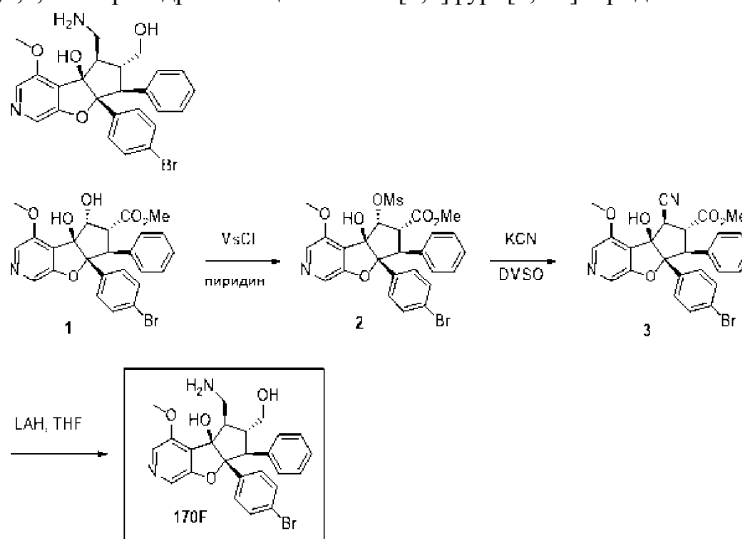


Синтез гас-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-8b-гидрокси-3-фенил-3,3a,8b,8с-тетрагидрооксето[3'',2'':4'',5'']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-2(2aH)-она (соед. № 169F).

Исходный материал гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 106 мг, 0,211 ммоль) растворяли в дихлорметане (3,8 мл) под аргоном и охлаждали до 0°C. Добавляли триэтиламин (0,09 мл, 0,6 ммоль) и 3-[хлор-(2-оксооксазолидин-3-ил)фосфорил]оксазолидин-2-он (70 мг, 0,27 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч 15 мин добавляли воду и солевой раствор и смесь экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-30% этилацетата/гексан) дала 53,9 мг (0,111 ммоль, 53%) гас-(2aR,3S,3aR,8bS,8cR)-3a-(4-бромфенил)-6-хлор-8b-гидрокси-3-фенил-3,3a,8b,8с-тетрагидрооксето[3'',2'':4'',5'']циклопента[1',2':4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-2(2aH)-она (соед. № 169F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 484,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,72 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,21-7,16 (м, 3H), 7,10-7,05 (м, 4H), 5,46 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,89 (дд, J=5,0, 2,9 Гц, 1H), 4,26 (д, J=2,9 Гц, 1H).

Пример 170. гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-4b-ол (соед. № 170F)



Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-(метилсульфонил)окси)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-6-карбоксилата (2).

К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-6-карбоксилата (1, 800 мг, 1,56 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли метансульфонил хлорид (0,14 мл, 1,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 24 ч добавляли еще 0,03 мл (0,4 ммоль) метансульфонил хлорида и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Затем реакцию гасили NH₄Cl (водный раствор) и смесь экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-(метилсульфонил)окси)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (2); MS (ESI) m/z 589,9 [M+1]⁺; высушивали под вакуумом в течение ночи и затем непосредственно использовали на следующей стадии.

Синтез гас-метил-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-циано-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-6-карбоксилата (3).

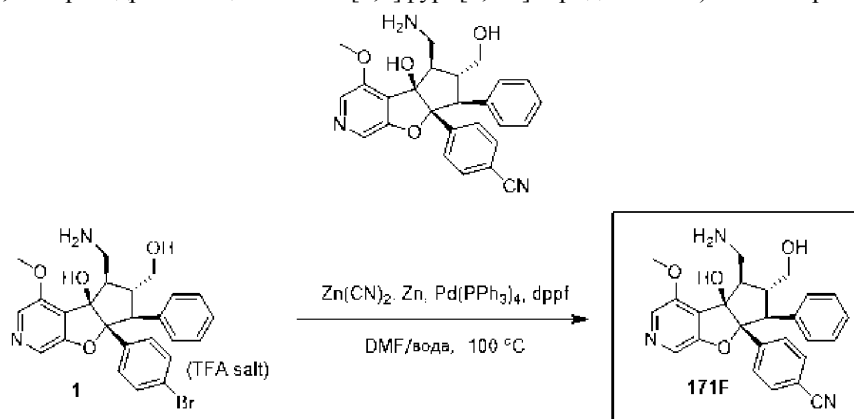
К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-(метилсульфонил)окси)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (2, сырой продукт с предыдущей стадии) в DMSO (15 мл) добавляли цианид калия (226 мг, 3,47 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном. Через 6 ч смесь разбавляли EtOAc и промывали соевым раствором дважды, затем высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке дала 755 мг (1,45 ммоль, 93% за 2 стадии) гас-метил-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-циано-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (3); MS (ESI) m/z 521,3 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 170F).

К раствору гас-метил-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-циано-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (3, 40 мг, 0,077 ммоль) в THF (0,8 мл) при 0°C добавляли ЛАН (11,7 мг, 0,306 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч 0,05 мл воды добавляли при 0°C, затем 0,05 мл 12,5% NaOH (водный раствор) и приблизительно 150 мг Na_2SO_4 . Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем фильтровали через целит (ополаскивая дихлорметаном) и концентрировали. Сырой продукт (приблизительно 34 мг, твердое вещество белого цвета) очищали ВЭЖХ (C_{18} , $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ TFA) для получения 32,5 мг (0,0532 ммоль, 69%) гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 170F) в форме соли TFA; MS (ESI) m/z 497,2 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,21 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,72 (с, 3H), 7,36 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,15-7,06 (м, 5H), 6,83-6,77 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 4,90 (б, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,54-3,41 (м, 1H), 3,46 (дд, $J=11,3$, 2,9 Гц, 1H), 3,35-3,28 (м, 1H), 3,29 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,17 (дд, $J=11,3$, 5,5 Гц, 1H), 2,99 (ддд, $J=9,9$, 9,9, 4,0 Гц, 1H), 2,64-2,54 (м, 1H).

Пример 171. гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 171F)

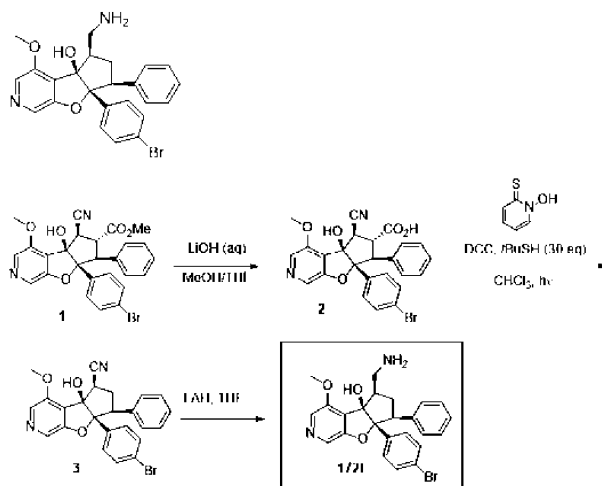


Синтез гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 171F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (1, 91 мг, 0,18 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3,3 мл) и воде (0,33 мл). Добавляли цианид цинка (90 мг, 0,77 ммоль) и цинк (4,8 мг, 0,073 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (31 мг, 0,056 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (24,1 мг, 0,0263 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение 1,5 ч. Затем смесь фильтровали (ополаскивая MeCN) и концентрировали. Сырой продукт очищали ВЭЖХ (C_{18} , $\text{MeCN}/\text{вода}+0,1\%$ TFA) для получения 46,1 мг (0,0827 ммоль) 45% гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 171F) в форме соли TFA (твердое вещество белого цвета); MS (ESI) m/z 444,2 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,22 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,68 (б, 3H), 7,63 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,12-7,06 (м, 3H), 6,83-6,78 (м, 2H), 6,36 (с, 1H), 4,88 (б, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,56-3,49 (м, 1H), 3,49-3,44 (м, 1H), 3,35 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,37-3,27 (м, 1H), 3,19 (дд, $J=11,4$, 5,4, 1H), 3,00 (ддд, $J=10,0$, 10,0, 4,0, 1H), 2,70-2,61 (м, 1H).

Пример 172. гас-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 172F)



Синтез гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-циано-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (2).

К гас-метил-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-циано-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилату (1, 467 мг, 0,896 ммоль) в метаноле (4,5 мл) и THF (4,5 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH (водный раствор) (2M, 6,5 мл, 13 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C. Через 40 мин смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 2M соляной кислоты (водный раствор) (7 мл) и разбавляли EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали трижды и объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-циано-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (2) в форме твердого вещества оранжевого цвета. Выход: 457 мг; MS (ESI) m/z 507,2 $[\text{M}+1]^+$. Сырой материал очищали LCMS и использовали без дополнительной очистки.

Синтез гас-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбонитрила (3).

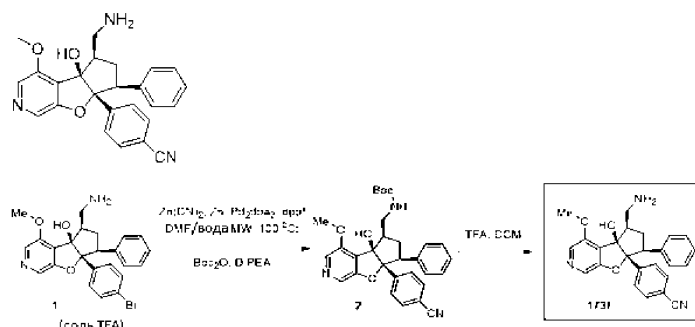
В пузырьке на 8 мл сырой продукт гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-циано-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (2, 100 мг) и 1-гидроксипиридин-2-тион (37,3 мг, 0,294 ммоль) суспендировали в хлороформе (2,8 мл). Добавляли 2-метилпропан-2-тиол (0,67 мл, 0,56 г, 5,9 ммоль), смесь облучали (лампа HDX XG-1026, галогенная лампа на 250 Вт) и раствор DCC (46 мг, 0,22 ммоль) в 2 мл CHCl_3 добавляли по каплям под аргон. Смесь облучали при энергичном перемешивании без дополнительного наружного обогрева. Через 10 мин наблюдалось полное превращение. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме. Сырой продукт объединяли с сырым продуктом аналогично проводимого эксперимента, в котором использовали 15 мг (0,030 ммоль) исходного материала в целях очистки. Очистка ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA) дала 73 мг (0,16 ммоль, 69%) гас-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбонитрила (3) в форме белой пены; MS (ESI) m/z 463,1 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 172F).

К раствору гас-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбонитрила (3, 73 мг, 0,16 ммоль) в THF (1,6 мл) при 0°C добавляли LАH (16,5 мг, 0,435 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин 0,05 мл воды добавляли при 0°C, затем 0,05 мл 12,5% NaOH (водный раствор) и приблизительно 100 мг Na_2SO_4 . Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем фильтровали через целит (ополаскивая дихлорметаном) и концентрировали. Очистка сырого продукта ВЭЖХ (C18, MeCN/ H_2O +0,1% TFA) дала 61,4 мг (приблизительно 93% чистота по данным ^1H -ЯМР, 0,0982 ммоль, 62%-й выход) гас-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 172F) в форме соли TFA. Аналитически чистый образец мог быть получен повторной очисткой 12 мг этого материала ВЭЖХ с обратной фазой; MS (ESI) m/z 467,3 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,21 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,72 (6, 3H), 7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,15-7,05 (м, 5H), 6,96-6,92 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,56-3,40 (м, 2H), 3,22-3,12 (м, 1H), 2,96-2,86 (м, 1H), 2,29-2,22 (м, 2H).

Пример 173. гас-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(аминометил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 173F)



Синтез гас-трет-бутил-(((4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-ил)метил)карбамата (2).

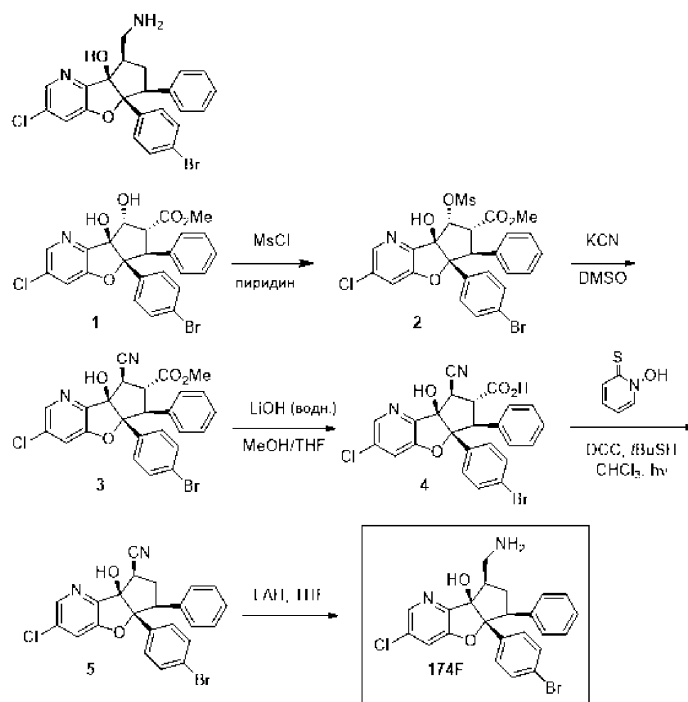
В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(4bR,5R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (1, 35,6 мг, 0,06000 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) и воде (0,15 мл). Добавляли цианид цинка (30 мг, 0,26 ммоль) и цинк (2,1 мг, 0,032 ммоль) и смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (10,5 мг, 0,0189 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (8,1 мг, 0,0088 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение 1 ч. Затем смесь фильтровали и концентрировали. Сырой продукт растворяли в дихлорметане (0,6 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (0,06 мл, 0,3 ммоль) и трет-бутоксикарбонил трет-бутил карбонат (22 мг, 0,10 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч 45 мин добавляли воду. Смесь экстрагировали дихлорметаном трижды и объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка ВЭЖХ (C18, MeCN/H₂O+0,1% TFA) дала 13 мг (0,025 ммоль, 41% за 2 стадии) гас-трет-бутил-(((4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-ил)метил)карбамата (2) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 514,4 [M+1]⁺.

Синтез гас-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(аминометил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 173F).

К раствору гас-трет-бутил-N-[[5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-1-метокси-6-фенил-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]фууро[1,2-b]пиридин-8-ил]метил]карбамата (2, 13 мг, 0,025 ммоль) в дихлорметане (0,8 мл) при комнатной температуре добавляли трифторуксусную кислоту (0,04 мл, 0,06 г, 0,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1,5 ч добавляли еще 0,04 мл (0,06 г, 0,5 ммоль) трифторуксусной кислоты. Еще через 30 мин добавляли еще 0,02 мл (0,03 г, 0,3 ммоль) трифторуксусной кислоты и смесь перемешивали в течение еще 45 мин, после чего реакция была завершена, как показала LCMS. Смесь концентрировали, забирали в MeCN и воде, замораживали и лиофилизировали для получения 11,7 мг (0,0222 ммоль, 87%) соли TFA гас-4-((4bR,5R,7S,7aR)-5-(аминометил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 173F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 414,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,23 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,72 (с, 3H), 7,61 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,15-7,04 (м, 3H), 6,97-6,92 (м, 2H), 6,12 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,26-3,14 (м, 1H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 2H).

Пример 174. гас-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8a-ол (соед. № 174F)



Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (1, 800 мг, 1,55 ммоль) в пиридине (15 мл) добавляли метансульфонил хлорид (0,15 мл, 0,22 г, 1,9 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 23,5 ч добавляли еще 0,08 мл (0,1 г, 1 ммоль) метансульфонил хлорида и смесь перемешивали в течение еще 3,5 ч. Добавляли еще 0,1 мл (0,1 г, 1 ммоль) метансульфонил хлорида и смесь перемешивали в течение приблизительно еще 1 ч. Затем реакционную смесь гасили NH₄Cl (водный раствор) и смесь экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (SiO₂, 0-50% этилацетата/гексан) для получения 775 мг (1,30 ммоль, 84%) гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2) в форме желтоватой пены; MS (ESI) *m/z* 594,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (3).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(метилсульфонил)окси)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (2, 775 мг, 1,30 ммоль) в DMSO (13 мл) добавляли цианид калия (189 мг, 2,90 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном. После перемешивания в течение 16 ч смесь разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором (2×), затем высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-45% этилацетата/гексан) дала 469 мг (0,892 ммоль, 68%) гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилата (3) в форме желтоватой пены; MS (ESI) *m/z* 525,2 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (4).

К гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилату (3, 460 мг, 0,875 ммоль) в метаноле (4,5 мл) и THF (4,5 мл) при комнатной температуре добавляли LiOH (водный раствор) (2M, 6,3 мл, 12,6 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C. Через 1 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 15 мин, затем подкисляли 2M соляной кислотой (водный раствор) (7 мл) и разбавляли EtOAc и водой. Водную фазу экстрагировали трижды и объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением 417 мг (0,815 ммоль, 93%) гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (4); MS (ESI) *m/z* 511,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (5).

В пузырьковке с навинчивающейся пробкой гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-

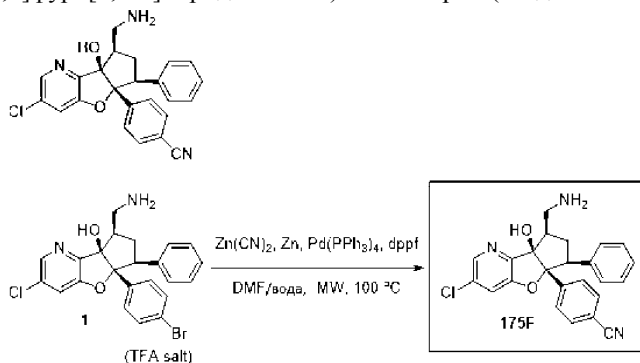
8а-гидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-7-карбоновую кислоту (4, 387 мг, 0,756 ммоль) и 1-гидроксипиридин-2-тион (144 мг, 1,13 ммоль) суспендировали в хлороформе (7,5 мл). Добавляли 2-метилпропан-2-тиол (2,1 мл, 0,168 г, 18,6 ммоль), смесь облучали и DCC (175 мг, 0,848 ммоль) в 1,5 мл CHCl_3 добавляли по каплям под аргоном. Смесь облучали в течение 15 мин при энергичном перемешивании без дополнительного наружного обогрева. Смесь затем концентрировали и высушивали в вакууме. Очистка повторной хроматографией на колонке (первая колонка: SiO_2 , 0-25% этилацетата/гексан; вторая колонка: SiO_2 , 0-20% этилацетата/гексан) дала 136 мг (0,291 ммоль, 38%) гас-(5аR,6S,8R,8аR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8-карбонитрила (5) в форме грязно-белой пены; MS (ESI) m/z 467,2 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(5аR,6S,8R,8аR)-8-(аминометил)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8а-ола (соед. № 174F).

К раствору гас-(5аR,6S,8R,8аR)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8-карбонитрила (5, 134 мг, 0,286 ммоль) в THF (2,9 мл) при 0°C добавляли ЛАН (27 мг, 0,72 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин 0,1 мл воды добавляли при 0°C, затем 0,1 мл NaOH 12,5% (водный раствор) и приблизительно 200 мг Na_2SO_4 . Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем фильтровали через целит (ополаскивая дихлорметаном) и концентрировали. Сырой продукт забирали в 2 мл дихлорметана и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,03 мл, 0,04 г, 0,4 ммоль), затем концентрировали для получения 176 мг сырой соли TFA (соед. № 174F). Приблизительно 96 мг этого материала использовали без очистки для дополнительной дериватизации. Остальное очищали ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA), получая 22 мг чистого гас-(5аR,6S,8R,8аR)-8-(аминометил)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8а-ола (соед. № 174F) как соль TFA в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 471,2 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,81 (6, 3H), 7,33 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,15-7,05 (м, 5H), 6,99-6,95 (м, 2H), 6,15 (с, 1H), 3,66 (дд, $J=13,5$, 6,4 Гц, 1H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 1H), 2,38-2,24 (м, 2H).

Пример 175. гас-4-((5аR,6S,8R,8аR)-8-(аминометил)-3-хлор-8а-гидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 175F)

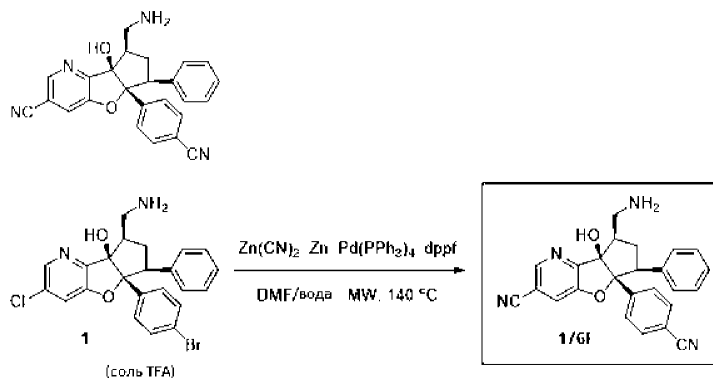


Синтез гас-4-((5аR,6S,8R,8аR)-8-(аминометил)-3-хлор-8а-гидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 175F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(5аR,6S,8R,8аR)-8-(аминометил)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-8а-ола (1, 48 мг, 0,082 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,7 мл) и воде (0,07 мл). Добавляли цианид цинка (39 мг, 0,33 ммоль) и цинк (3 мг, 0,05 ммоль) и смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (14,0 мг, 0,0253 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (10,8 мг, 0,0118 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение всего 2,25 ч. Смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой и подвергали очистке ВЭЖХ (% C18 MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 13,8 мг (32%) соли TFA гас-4-((5аR,6S,8R,8аR)-8-(аминометил)-3-хлор-8а-гидрокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 175F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 418,4 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,31 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,82 (6, 3H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,15-7,03 (м, 3H), 6,99-6,94 (м, 2H), 6,22 (с, 1H), 3,74 (дд, $J=13,7$, 6,1 Гц, 1H), 3,45-3,38 (м, 1H), 3,24-3,15 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 2,46-2,36 (м, 1H), 2,36-2,23 (м, 1H).

Пример 176. гас-(5аR,6S,8R,8аR)-8-(аминометил)-5а-(4-цианофенил)-8а-гидрокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-б]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 176F)

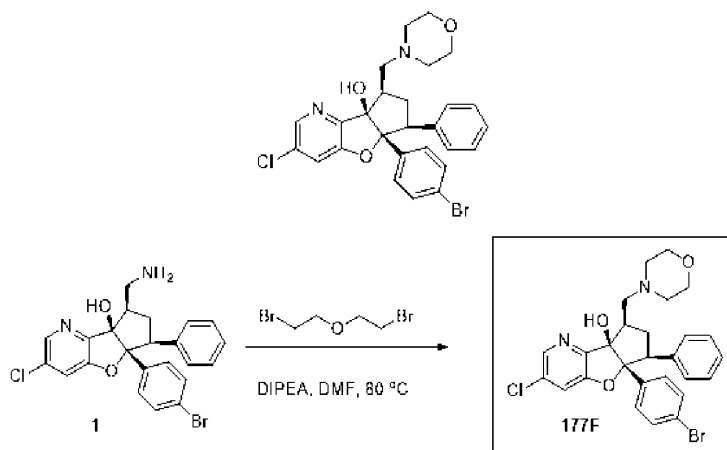


Синтез гас-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-цианофенил)-8a-гидроксид-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 176F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ол (1, 48 мг, 0,08000 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,7 мл) и воде (0,07 мл). Добавляли цианид цинка (39 мг, 0,33 ммоль) и цинк (3 мг, 0,05 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (14,0 мг, 0,0253 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (10,8 мг, 0,0118 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 140°C в течение 1 ч. Затем смесь фильтровали, разбавляли DMSO и MeCN и непосредственно подвергали очистке ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 3,6 мг (приблизительно 90% чистота согласно ¹H-ЯМР, 8%) соли TFA гас-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-цианофенил)-8a-гидроксид-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 176F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 409,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,75 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,86 (6, 3H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,15-7,04 (м, 3H), 6,98-6,94 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 3,75 (дд, J=14,0, 6,3 Гц, 1H), 3,47-3,37 (м, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,89-2,80 (м, 1H), 2,42 (б ддд, J=13, 13, 13 Гц, 1H), 2,34-2,26 (м, 1H).

Пример 177. гас-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ол (соед. № 177F)



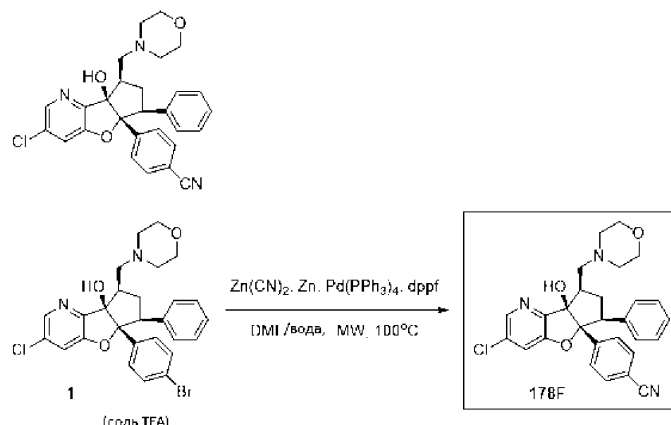
Синтез гас-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 177F).

К раствору гас-(5aR,6S,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (1, 49 мг, 0,10 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,7 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,06 мл, 0,04 г, 0,3 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (15 мл, 28 мг, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C. Через 1,5 ч еще 5 мкл бис(бромэтилового) эфира (9 мг, 0,04 ммоль) добавляли при комнатной температуре и перемешивание при 80°C продолжали в течение еще 30 мин. Затем смесь охлаждали до 0°C, разбавляли водой и обрабатывали трифторуксусной кислотой (0,04 мл, 0,06 г, 0,5 ммоль). Смесь затем разбавляли MeCN и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 28,6 мг (42%) гас-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8a-ола (соед. № 177F) как его соль TFA, твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 541,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,33 (6, 1H), 8,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,16-7,07 (м, 5H), 7,00-6,96 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 4,09-3,97 (м, 2H), 3,84-3,28 (м, 8H, частич-

но затененный пиком воды), 3,25-3,13 (м, 1H), 3,12-3,01 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 2H).

Пример 178. гас-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 178F)

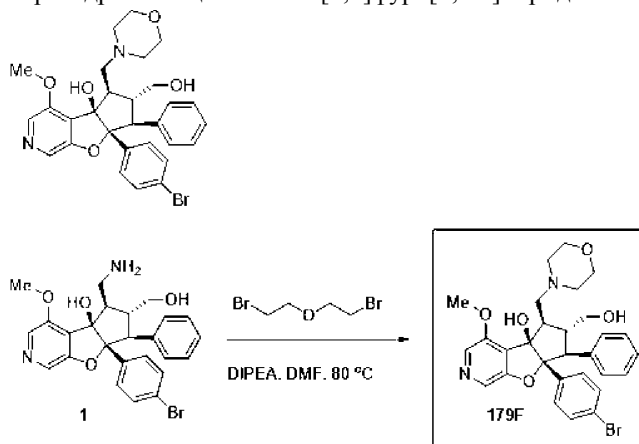


Синтез гас-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 178F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(5aR,6S,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8a-ол (1, 24 мг, 0,037 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и воде (0,05 мл). Добавляли цианид цинка (18,8 мг, 0,160 ммоль) и цинк (1,3 мг, 0,020 ммоль) и смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (6,3 мг, 0,011 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,8 мг, 0,0053 ммоль) и смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение всего 2 ч. Затем смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 10,6 мг (0,0176 ммоль, 48%) гас-4-((5aR,6S,8R,8aR)-3-хлор-8a-гидрокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 178F) в форме соли TFA, твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 488,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,41 (6, 1H), 8,32 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,6 Н, 2H), 7,15-7,04 (м, 3H), 7,00-6,95 (м, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,09-3,98 (м, 2H), 3,85-3,42 (м, 7H, частично затененный пиком воды), 3,42-3,30 (м, 1H), 3,25-3,14 (м, 1H), 3,14-3,02 (м, 1H), 2,47-2,38 (м, 2H).

Пример 179. гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-c]пиридин-4b-ол (соед. № 179F)



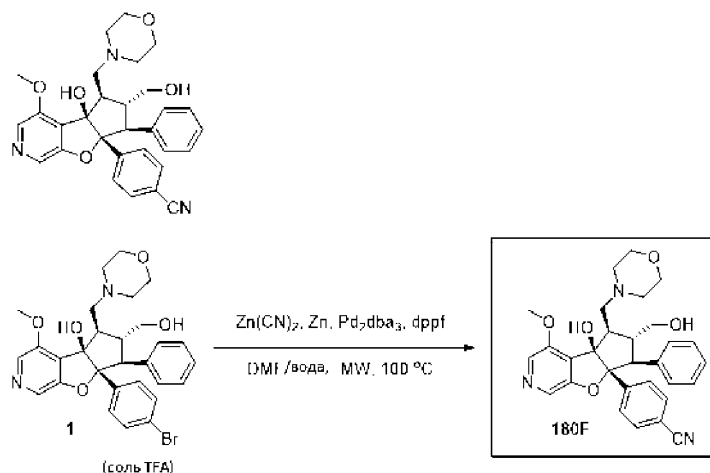
Синтез гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-c]пиридин-4b-ола (соед. № 179F).

К раствору сырого продукта гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-c]пиридин-4b-ола (1, 53 мг, 0,11000 ммоль) в толуоле (0,5 мл) и N,N-диметилформамиде (0,2 мл) при комнатной температуре добавляли бикарбонат натрия (21 мг, 0,25 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси) этан (15 мкл, 28 мг, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали при 50°C. Через 1 ч наблюдали частичное формирование продукта и смесь нагревали до 70°C. Еще через 1 ч смесь нагревали до 90°C. Еще через 2 ч при этой температуре смеси давали охладиться до комнатной температуры, затем реакционную смесь гасили NaHCO₃ (водный раствор). Смесь экстрагировали дихлорметаном (3×); органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильт-

ровали и концентрировали. Материал забирали в DMSO/MeCN/вода для очистки ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 7,9 мг (0,012 ммоль, 11%) гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 179F) как его соли TFA, твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 567,4 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,95 (б, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,18-7,08 (м, 5H), 6,81-6,76 (м, 2H), 6,05 (с, 1H), 4,18-4,07 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,93-3,83 (м, 1H), 3,82-3,11 (м, 11H, частично затененный пиком воды), 3,09 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 2,97-2,86 (м, 1H).

Пример 180. гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 180F)

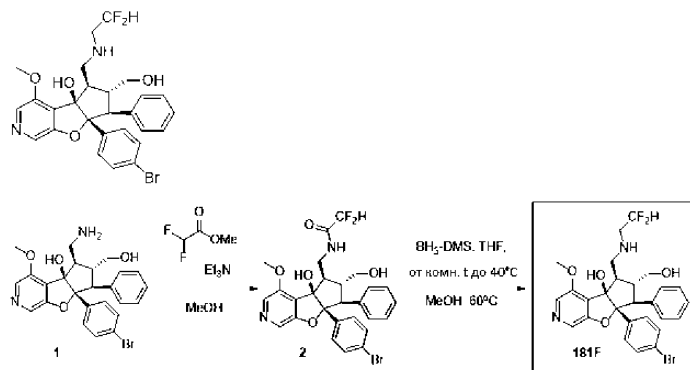


Синтез гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 180F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (1, 26 мг, 0,038 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,6 мл) и воде (0,06 мл). Добавляли цианид цинка (20 мг, 0,17 ммоль) и цинк (1,5 мг, 0,023 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (6,9 мг, 0,012 ммоль) и трис(дибензильденацетон)дипалладий(0) (5,2 мг, 0,0057 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100 °C в течение всего 1,5 ч. Смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 6,1 мг (0,0097 ммоль, 25%) соли TFA гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 180F) в форме твердого гигроскопического вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 514,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,02 (б, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,63 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,39 (д, 2H), 7,14-7,08 (м, 3H), 6,81-6,76 (м, 2H), 6,12 (с, 1H), 4,20-4,07 (м, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,94-3,83 (м, 1H), 3,83-3,11 (м, 11H, частично затененный пиком воды), 3,15 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H).

Пример 181. гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 181F)



Синтез гас-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамида (2).

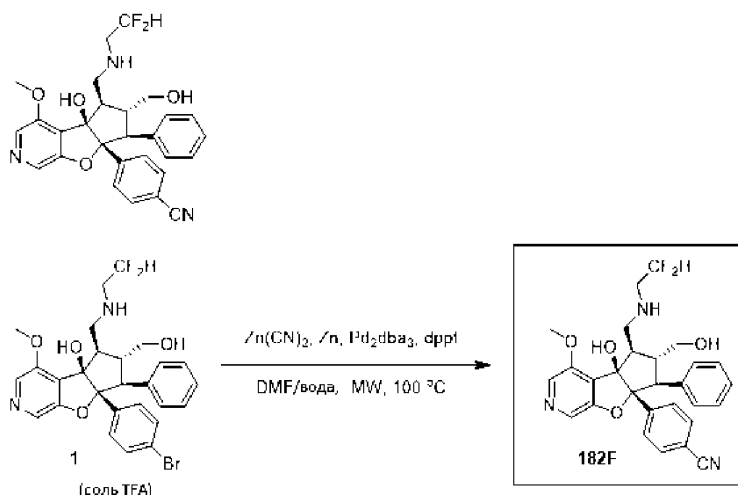
К раствору сырого продукта гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (1, 40 мг, 0,080 ммоль) в метаноле (0,8 мл) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (24 мл, 17 мг, 0,17 ммоль) и 2,2-дифторацетат метил (0,2 мл, 0,3 г, 2 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 30 мин смесь концентрировали в вакууме. Сырой продукт гас-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид (2) (MS (ESI) m/z 575,1 $[M+1]^+$) использовали без дополнительной очистки.

Синтез гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента-[4,5]-фууро-[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 181F).

К раствору сырого продукта гас-N-(((4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-ил)метил)-2,2-дифторацетамид (2, 12 мг, 0,021 ммоль) в THF (0,4 мл) при 0°C добавляли комплекс ВНЗ-DMS в THF (0,07 мл, 0,14 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин, затем при комнатной температуре. Через 2 ч общего времени реакции смесь нагревали до 40°C и перемешивали еще 7 ч, затем в течение ночи при комнатной температуре. Добавляли 0,4 мл MeOH и смесь перемешивали при 60°C в течение 3,5 ч, затем при 70°C в течение 30 мин. Затем смесь концентрировали, повторно растворяли в MeCN/DMSO/вода+несколько капель TFA и очищали ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 4,7 мг (0,0070 ммоль, 33%) гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента-[4,5]-фууро-[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 181F) как его соли TFA в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 561,2 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,56 (6, 1H), 8,48 (6, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,16-7,08 (м, 5H), 6,83-6,78 (м, 2H), 6,57 (tt, $J=53,8$, 3,2 Гц, 1H), 6,37 (с, 1H), 5,57 (б, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,86-3,48 (м, 4H, частично затененный пиком воды), 3,47-3,42 (м, 1H), 3,26 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,20 (дд, $J=11,1$, 6,5 Гц, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,72-2,63 (м, 1H).

Пример 182. гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 182F)



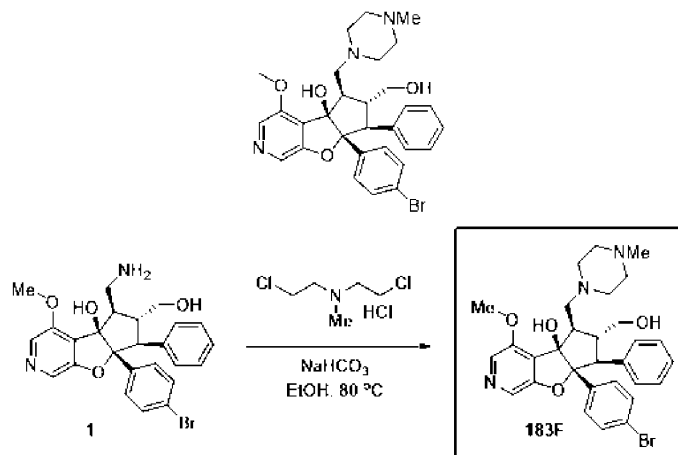
Синтез гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 182F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (1, 65 мг, 0,096 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,9 мл) и воде (0,09 мл). Добавляли цианид цинка (51 мг, 0,43 ммоль) и цинк (3,1 мг, 0,047 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (16 мг, 0,029 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (13 мг, 0,014 ммоль) и смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение всего 2 ч. Смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой и подвергали очистке ВЭЖХ (% C18 MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 31 мг (чистота 93%, 48%) соли TAF гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 182F) в форме твердого вещества белого цвета. Этот материал имел чистоту 93% согласно ^1H -ЯМР (главная примесь была продуктом восстановительного дебромирования, т.е. H вместо CN

в положении 4'). Часть этого материала повторно подвергали очистке ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA) для получения материала 95%-й чистоты; MS (ESI) m/z 508,4 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,58 (б, 1H), 8,55 (б, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,37 (BD, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,13-7,07 (м, 3H), 6,83-6,79 (м, 2H), 6,57 (тт, $J=53,6, 3,0$ Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 5,64 (б, 1H), 4,01 (с, 3H), 4,00-3,70 (м, 3H, частично затененный пиком воды), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,46 (дд, $J=11,1, 2,3$ Гц, 1H), 3,33 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,21 (дд, $J=11,1, 6,7$ Гц, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,81-2,70 (м, 1H).

Пример 183. *гас*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 183F)

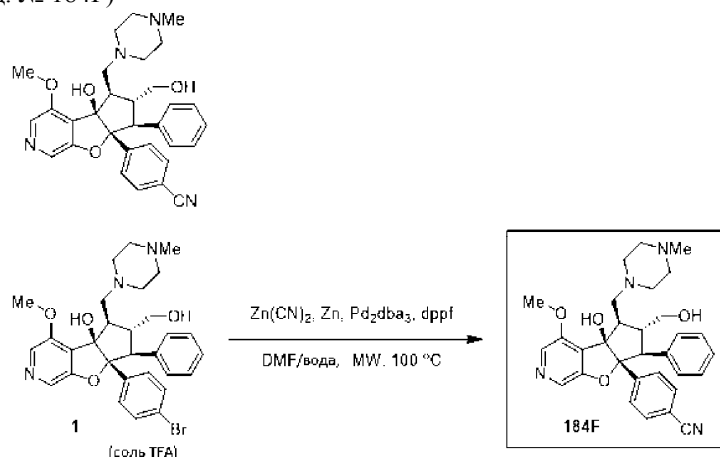


Синтез *гас*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 183F).

К раствору *гас*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (1, 103 мг, 0,207 ммоль) в этаноле (0,7 мл) при комнатной температуре добавляли бикарбонат натрия (97,5 мг, 1,16 ммоль) и мелхлорэтамин гидрохлорид (46 мг, 0,24 ммоль), смесь перемешивали при 80 °C. Через 1 ч смесь концентрировали до приблизительно одной трети ее первоначального объема, обрабатывали 5 мл воды, охлаждали до 0 °C и подкисляли трифторуксусной кислотой (0,14 мл, 0,21 г, 1,8 ммоль), затем разбавляли смесью MeCN/вода и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 41,3 мг (0,0595 ммоль, 29%) соли TFA *гас*-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 183F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 580,4 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,18 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,33 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,15 (BD, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,13-7,07 (м, 3H), 6,81-6,77 (м, 2H), 5,84 (б, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,53 (BD, $J=11$ Гц, 1H), 3,20 (бдд, $J=11, 6$ Гц, 1H), 3,18 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H) [Оставшиеся протоны проявились как очень широкие сигналы, частично затененные пиком воды, в диапазоне 4,1-2,6 пм].

Пример 184. *гас*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 184F)



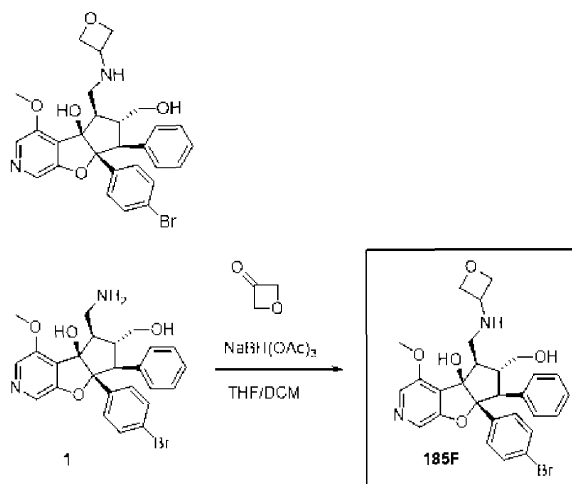
Синтез *гас*-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(4-метилпиперазин-

1-ил)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 184F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (1, 36,6 мг, 0,0527 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,9 мл) и воде (0,09 мл). Добавляли цианид цинка (29 мг, 0,25 ммоль) и цинк (1,4 мг, 0,021 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (8,8 мг, 0,016 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (7,2 мг, 0,0079 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение всего 2 ч. Смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой, снова фильтровали и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 14,5 мг (0,0226 моль, 43%) соли TFA гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 184F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 527,4 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,24 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,39 (BD, J=8,5 Гц, 2H), 7,13-7,04 (м, 3H), 6,83-6,76 (м, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,55 (дд, J=11,0, 2,5 Гц, 1H), 3,41-3,33 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 3,23 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,88-2,77 (м, 1H), 2,83 (с, 3H) [Оставшиеся протоны проявлялись как очень широкие сигналы в диапазонах 6,4-4,1 ppm и 3,83-2,77 ppm (частично затененными пиком воды)].

Пример 185. гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 185F)

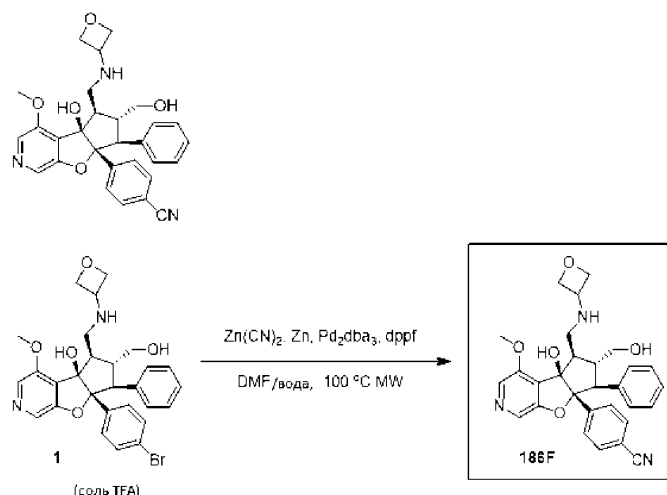


Синтез гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 185F).

К суспензии гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (1, 50 мг, 0,10 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли оксетан-3-он (7,0 мл, 8,6 мг, 0,12 ммоль), уксусную кислоту (1,2 мл, 1,3 мг, 0,021 ммоль) и молекулярные сита (приблизительно 60 мг). Через 5 мин добавляли THF (1 мл) из соображений растворимости и смесь перемешивали в течение еще 25 мин. Добавляли триацетоксигидрид натрия (89 мг, 0,42 ммоль) (STAB). Через 15 мин добавляли еще 0,03 мл (0,04 г, 0,6 ммоль) 3-оксетанола. Через 2 ч после добавления STAB фактически полное превращение наблюдали при помощи LCMS. Реакционную смесь гасили добавлением NaHCO₃ (водный раствор) и солевого раствора и экстрагировали (3 ± дихлорметан). Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Очистка ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA) дала 32,8 мг (0,049 ммоль, 49%) соли TFA гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 185F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 553,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,33 (б, 1H), 8,67 (б, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,15-7,07 (м, 5H), 6,81-6,77 (м, 2H), 6,29 (с, 1H), 5,12 (б, 1H), 4,82-4,76 (м, 3H), 4,67 (дд, J=7,6, 5,8, 1H), 4,62-4,53 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,62-3,49 (м, 1H), 3,51 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 1H), 3,38-3,28 (м, 1H), 3,30 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,20 (дд, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 3,07-2,99 (м, 1H), 2,64-2,55 (м, 1H).

Пример 186. гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 186F)

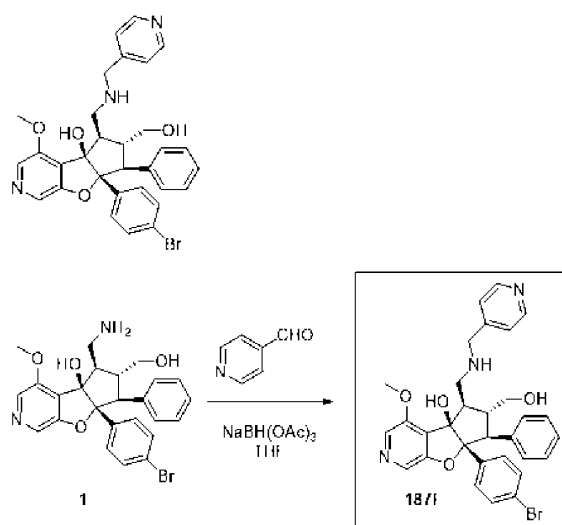


Синтез гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(оксетан-3-иламино)метила)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 186F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (1, 25 мг, 0,037 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,7 мл) и воде (0,07 мл). Добавляли цианид цинка (20,5 мг, 0,175 ммоль) и цинк (1 мг, 0,02 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (6 мг, 0,01 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (5 мг, 0,01 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение всего 2 ч. Смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой, снова фильтровали и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA) для получения 11,3 мг (0,0184 ммоль, 49%) соли TFA гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(оксетан-3-иламино)метила)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 186F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 500,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,45 (б, 1H), 8,83 (б, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (BD, J=8,4 Гц, 2H), 7,13-7,06 (м, 3H), 6,83-6,77 (м, 2H), 6,36 (с, 1H), 5,17 (б, 1H), 4,86-4,76 (м, 3H), 4,69 (дд, J=7,7, 5,8 Гц, 1H), 4,63-4,54 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,64-3,54 (м, 1H), 3,53 (дд, J=11,5, 2,8 Гц, 1H), 3,37 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,40-3,31 (м, 1H), 3,22 (дд, J=11,5, 5,8 Гц, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,75-2,64 (м, 1H).

Пример 187. гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5-(((пиридин-4-илметил)амино)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 187F)



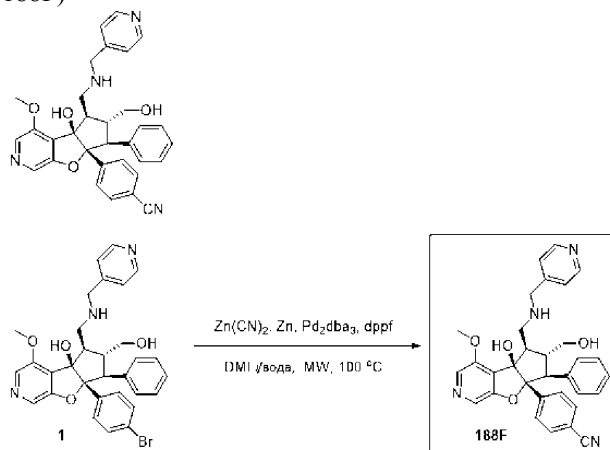
Синтез гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5-(((пиридин-4-илметил)амино)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 187F).

К раствору гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (1, 50 мг, 0,10 ммоль) в THF (1 мл) добавляли пиридин-4-карбальдегид (13 мл, 15 мг, 0,14 ммоль), уксусную кислоту (1,2 мл, 1,3 мг,

0,021 ммоль) и молекулярные сита (приблизительно 80 мг). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (85 мг, 0,40 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь гасили NaHCO_3 (водный раствор) и смесь экстрагировали (3× дихлорметан). Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт забирали в $\text{MeCN}/\text{DMSO}/\text{вода}$ и подвергали очистке ВЭЖХ (C18 , $\text{MeCN}/\text{вода}+0,1\%$ TFA) для получения 52,6 мг (0,0749 ммоль, 74%) соли TFA гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5-(((пиридин-4-илметил)амино)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 187F) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 588,3 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,29 (б, 1H), 8,76-8,73 (м, 2H), 8,72 (б, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,66-7,63 (м, 2H), 7,32 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,14-7,04 (м, 5H), 6,84-6,79 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 5,49 (б, 1H), 4,51-4,45 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,75-3,61 (м, 1H), 3,50-3,41 (м, 1H), 3,44 (дд, $J=11,2, 2,7$ Гц, 1H), 3,26 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,21 (дд, $J=11,2, 6,7$ Гц, 1H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,76-2,65 (м, 1H).

Пример 188. гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5-(((пиридин-4-илметил)амино)метил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 188F)

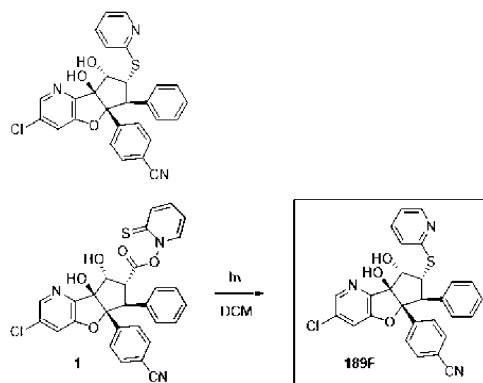


Синтез гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5-(((пиридин-4-илметил)амино)метил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 188F).

В микроволновом пузырьке на 0,5-2 мл гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5-(((пиридин-4-илметил)амино)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (1, 39,7 мг, 0,0565 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,7 мл) и воде (0,07 мл). Добавляли цианид цинка (32 мг, 0,27 ммоль) и цинк (1,5 мг, 0,023 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (9,4 мг, 0,017 ммоль) и трис(дибензильденацетон)дипалладий(0) (7,5 мг, 0,0082 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение всего 2 ч. Смесь фильтровали, разбавляли MeCN , DMSO и водой, снова фильтровали и подвергали очистке ВЭЖХ (C18 , $\text{MeCN}/\text{вода}+0,1\%$ TFA) с получением гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5-(((пиридин-4-илметил)амино)метил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 188F). Выход: 11,3 мг (0,0174 ммоль, 31%); MS (ESI) m/z 535,3 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,31 (б, 1H), 8,80 (б, 1H), 8,75-8,73 (м, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,67-7,64 (м, 2H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,34 (бд, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,13-7,06 (м, 3H), 6,84-6,80 (м, 2H), 6,37 (с, 1H), 5,58 (б, 1H), 4,52-4,45 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,76-3,65 (м, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,46 (дд, $J=11,0, 2,4$ Гц, 1H), 3,33 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,23 (дд, $J=11,0, 6,7$ Гц, 1H), 3,12-3,05 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 1H).

Пример 189. гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 189F)

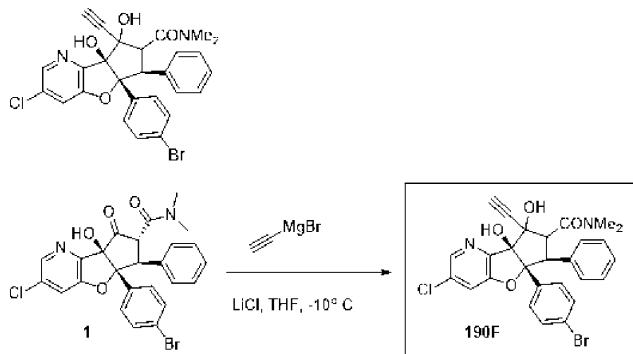


Синтез гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 189F).

гас-2-Тиоксопиридин-1(2H)-ил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-3-хлор-5a-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксилат (1, 34 мг, 0,060 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,8 мл) в микроволновом пузырьке. Пузырек закупоривали, затем облучали галогеновой лампой на 250 Вт и лампу и пузырек обертывали листом алюминиевой фольги. После перемешивания при облучении весь растворитель быстро испарился. LCMS этого остатка показала, что тиопиридиновый продукт был главным компонентом. Этот остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((5aR,6S,7R,8S,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-6-фенил-7-(пиридин-2-илтио)-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 189F). Выход: 17,9 мг, 57%; MS (ESI) m/z 514,2 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,73 (дд, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,52 (д, 2H), 7,43 (д, 2H), 7,41 (дд, 1H), 7,27 (дд, 1H), 7,04-6,97 (м, 5H), 5,45 (м, 1H), 4,35 (д, 1H), 4,37 (д, 1H).

Пример 190. гас-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-этинил-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 190F)

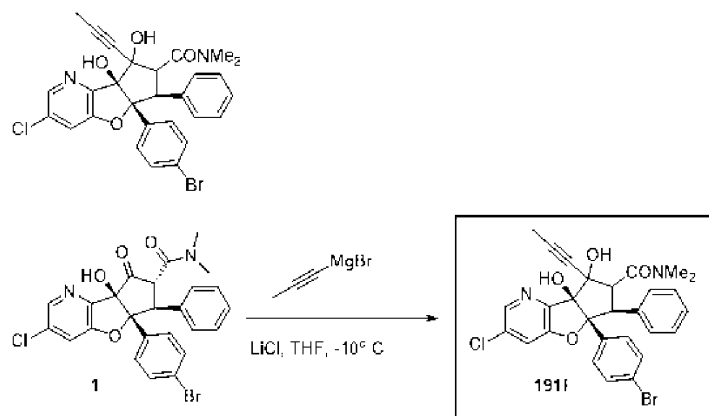


Синтез гас-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-этинил-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-1-карбоксамид (соед. № 190F).

гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8а-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (1, 40,8 мг, 0,080 ммоль) и высушенный пламенем хлорид лития (26 мг, 0,62 ммоль) растворяли в THF (1 мл) в высушенном пламенем пузырьке. Смесь охлаждали до -10°C и этинилмагнийбромид (0,97 мл 0,48 ммоль) добавляли по каплям. Реакционную смесь проверена LCMS. Через 1 ч желаемый продукт составил главный компонент реакционной смеси. Реакционную смесь гасили через 1 ч при -10°C насыщ. NH₄Cl, добавляли EtOAc, слои разделяли и водный слой экстрагировали большим количеством EtOAc $\times$ 2. Объединенное органическое вещество промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Смесь очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-этинил-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 190F). Выход: 33%; MS (ESI) m/z 553,3, 555,3 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,13 (с, 1H), 7,44 (с ушир., 1H), 7,32 (с, 1H), 7,17 (д, J=8 Гц, 2H), 7,09-7,03 (м, 5H), 2H), 6,91 (д, J=8 Гц, 2H), 4,86 (д, J=13,3 Гц, 1H), 4,48 (д, J=13,3 Гц, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,02 (с, 3H), 2,73 (с, 1H).

Пример 191. гас-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-8-(проп-1-ин-1-ил)-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 191F)

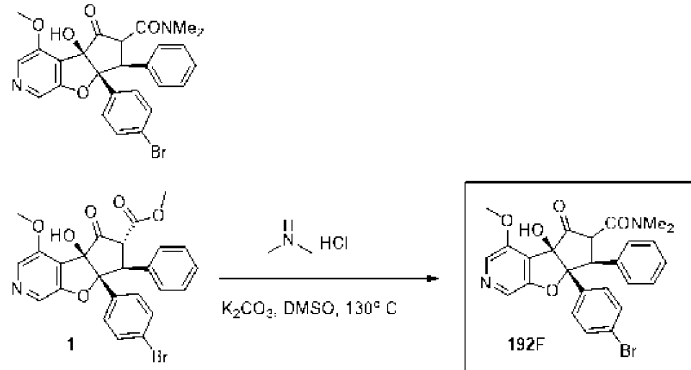


Синтез гас-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-8-(проп-1-ин-1-ил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 191F).

гас-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-N,N-диметил-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (1, 39 мг, 0,060 ммоль) и высушенный пламенем хлорид лития (21,3 мг, 0,5 ммоль) в THF (1 мл) охлаждали до -10°C. Добавляли по каплям 1-пропинилмагнийбромид (0,78 мл, 0,39 ммоль). Через 1 ч желаемый продукт составил главный компонент реакционной смеси. Реакционную смесь гасили после 1 ч при -10°C насыщ. NH_4Cl , добавляли EtOAc, слои разделяли и водный слой экстрагировали большим количеством EtOAc $\times 2$. Объединенное органическое вещество промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Смесь очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-N,N-диметил-6-фенил-8-(проп-1-ин-1-ил)-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 191F) в форме твердого вещества белого цвета. MS (ESI) m/z 567,1, 569,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,14 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,10-7,00 (м, 4H), 6,96 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,94-6,86 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 6,22 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 4,71 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J=13,3$ Гц, 1H), 3,43 (с, 3H), 2,86 (с, 3H), 1,89 (с, 3H).

Пример 192. гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-N,N-диметил-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 192F)

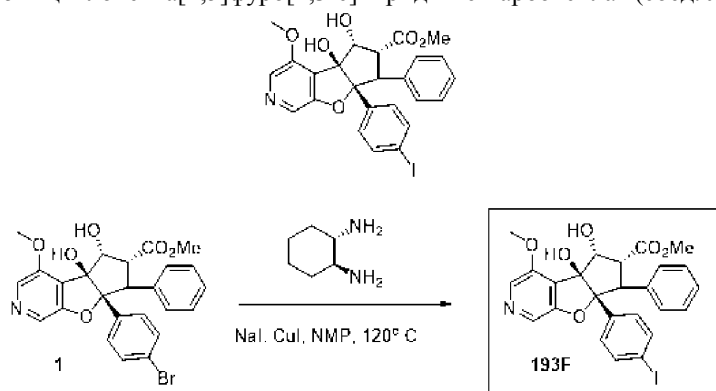


Синтез гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-N,N-диметил-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 192F).

гас-Метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-6-карбоксилат (1, 250 мг, 0,49 ммоль) и карбонат калия (1,596 г, 4,9 ммоль) помещали в пузырек и затем добавляли DMSO (5 мл). К раствору добавляли соль диметиламин гидрохлорида (0,04 мл) 1,47 ммоль) и смесь нагревали до 130°C. Через 5 ч LCMS показала полное потребление исходного материала. Реактор охлаждали до комнатной температуры и раствор растворяли в EtOAc и насыщ. водном растворе NH_4Cl . Слои разделяли, водный материал экстрагировали EtOAc $\times 3$; объединенное органическое вещество промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Очистка автоматизированной флэш-хроматографией (элюирование дважды дихлорметаном и MeOH) привела к выделению продукта с хорошей чистотой. Небольшую часть далее очищали полупрепаративной ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-N,N-диметил-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-c]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 192F) в форме твердого вещества белого цвета. MS (ESI) m/z 523,1, 525,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,30 (д, $J=0,4$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=0,4$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,14-7,01 (м, 5H), 6,97-6,90 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 4,72 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,18 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 2,74 (с, 3H).

Пример 193. гас-Метил-(4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-дигидрокси-7a-(4-йодфенил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилат (соед. № 193F)

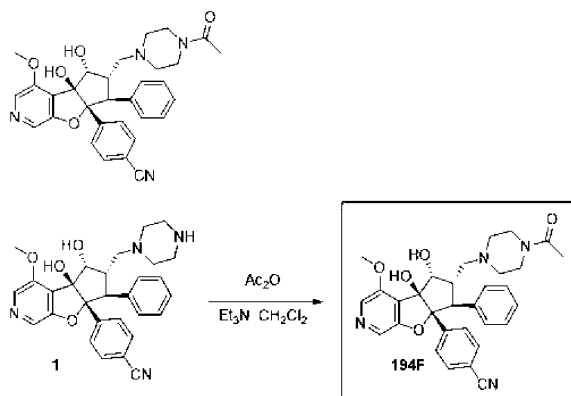


Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-дигидрокси-7a-(4-йодфенил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (соед. № 193F).

Циклогексан-1,2-диамин (11 мг, 0,10000 ммоль) помещали в пузырек с NMP (1 мл). Добавляли йодид натрия (52,66 мг, 0,35 ммоль) и гас-метил-(4bS,5R,6R,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилат (1, 90 мг, 0,18000 ммоль), затем йодид меди(I) (10,04 мг, 0,05000 ммоль). Смесь дегазировали путем орошения баллоном аргона в течение 10 мин. Пузырек закупоривали и нагревали до 120°C. Реакционную смесь проверяли LCMS. После нагревания в течение 23 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 10 мл дихлорметана, фильтровали через целит. Фильтрат упаривали на ротационном испарителе и затем остаток забирали в EtOAc. Добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl , слои разделяли и водный слой экстрагировали EtOAc $\times 3$. Объединенное органическое вещество промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Для удаления остаточной меди, остаток забирали в EtOAc. Добавляли воду и 1 мл 3М NH_3 в диоксане и водный слой экстрагировали EtOAc $\times 3$. Объединенное органическое вещество промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Сырой материал очищали на полупрепаративной ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7aR)-4b,5-дигидрокси-7a-(4-йодфенил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (соед. № 193F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход 43%; MS (ESI) m/z 560,2 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,08-6,99 (м, 2H), 7,01-6,90 (м, 3H), 6,87 (д, $J=8$ Гц, 2H), 5,84 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 4,67 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,30 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 4,07 (дд, $J=14,0, 4,9$ Гц, 1H), 3,86 (д, $J=1,1$ Гц, 3H), 1,21 (с, 1H).

Пример 194. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 194F)



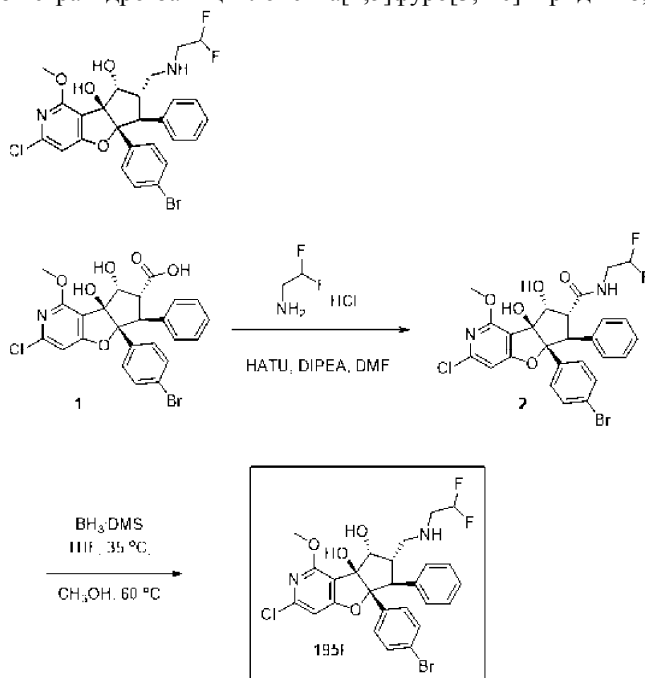
Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 194F).

гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиперазин-1-илметил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (1, 25 мг, 0,05 ммоль) растворяли в дихлорметане (0,5 мл) в микроволновом пузырьке. Затем добавляли триэтиламин (0,03 мл, 0,2 мл), затем уксусный ангидрид (0,01 мл, 0,06 ммоль). Пузырек закупоривали и перемешивали при комнатной температуре. LCMS через 30 мин показала полное превращение в продукт. Реакционную смесь выливали на насыщенный водный раствор NaHCO_3 и разбавляли дихлорметаном. Водный слой экстрагировали дихлорметаном $\times 3$, объединенное органическое вещество промывали соевым раствором и высушивали

над сульфатом магния. Сырой материал очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 194F) в форме пушистого твердого вещества белого цвета после лиофилизации. Выход 59%; MS (ESI) m/z 494,0, 496,0 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (с, 1H), 8,08 (дд, $J=28, 2,7$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,13-6,95 (м, 3H), 5,90 (с ушир., 1H), 5,45 (с ушир., 1H), 4,72 (с ушир., 1H), 4,44 (с ушир., 1H), 3,98 (с ушир., 1H), 3,89 (д, $J=0,7$ Гц, 3H), 3,85-3,72 (м, 2H), 3,85-3,72 (м, 2H), 3,29 (м, 1H), 3,07-2,9 (м, 3H), 2,02 (д, $J=8,3$ Гц, 2H).

Пример 195. гас-(5aR,6S,7S8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)амино) метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (соед. № 195F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2).

гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 80 мг, 0,15 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл в пузырьке под аргоном). Добавляли HATU (60 мг, 0,16 ммоль). Через 30 мин DIPEA (0,08 мл, 0,45 ммоль) добавляли автоматизированной пипеткой и раствором перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре, затем 2,2-дифторэтиламин гидрохлорид (0,45 ммоль) добавляли в одной части. LCMS через 3 ч показала >90%-е превращение в продукт. Реакционную смесь разбавляли 90% EtOAc:гексаны и промывали водой 3×, затем соевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Сырой продукт очищали автоматизированной флэш-хроматографией с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2) в форме твердого вещества белого цвета, которое использовали на следующей стадии. MS (ESI) m/z 593,2, 595,2 (M+H).

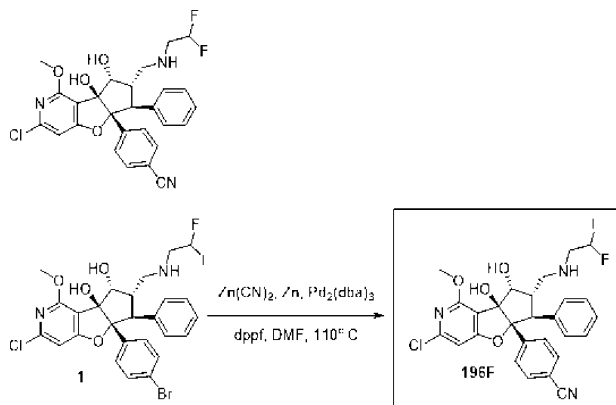
Синтез гас-(5aR,6S,7S8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 195F).

гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамид (2, 96 мг, 1,6 ммоль) перемешивали в THF (3 мл) под аргоном. Комплекс боран-диметилсульфид (0,15 мл, 1,59 ммоль) добавляли по каплям и затем присоединяли конденсатор и нагревали с обратным холодильником до 35°C. LCMS аликвоты через 5 ч показала, что почти весь исходный материал был израсходован, поэтому реакцию останавливали очень медленно с использованием 2 мл MeOH. Затем реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры в течение ночи (14 ч) и затем нагревали еще 6 ч при 60°C, после чего LCMS показала полное превращение в продукт. Растворитель упаривали на ротаторном испарителе и очистку осуществляли с использованием ионообменной колонки рhenotomex: колонку смачивали водой, затем сырой остаток загружали как раствор в DMSO/MeCN. Колонку промывали 2× каждый раз водой, MeCN и метанолом, продукт элюировали раствором 75:20:5 MeOH:дихлорметан:NH₄OH (колонку промывали этим раствором ×3. Эти объединенные смывы упаривали на ротаторном испарителе и продукт гас-(5aR,6S,7S8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(((2,2-

дифторэтил)амино)метил)-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (соед. № 195F) выделяли с высокой чистотой в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 82,6 мг, 82% (за 2 стадии); MS (ESI) m/z 581,2, 583,1 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,29-7,15 (м, 3H), 7,11-6,90 (м, 10H), 6,84 (с, 1H), 5,93 (т, $J=4,3$ Гц, 1H), 5,50 (с, 1H), 5,15 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,44 (т, $J=4,9$ Гц, 1H), 3,82 (с, 4H), 3,63 (д, $J=14,3$ Гц, 1H), 3,06 (с, 2H), 3,05 (дд, $J=14,0, 10,1$ Гц, 0H), 2,83 (т, $J=16,1$ Гц, 3H), 2,63 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 1,20 (с, 1H).

Пример 196. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 196F)

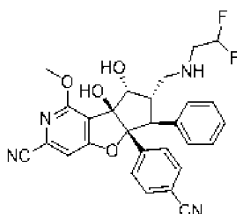


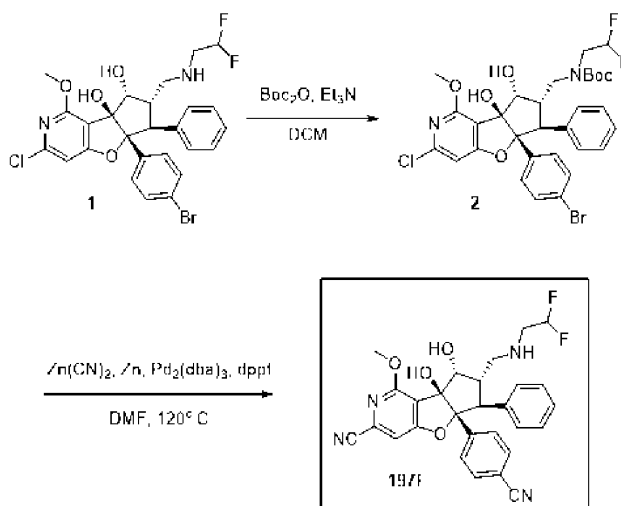
Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 196F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (1, 27 мг, 0,046 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,60 мл) и воде (0,060 мл), раствор орошали аргоном в течение 10 мин. Добавляли цианид цинка (33 мг, 0,278 ммоль), цинк (3,0 мг, 0,0464 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,3 мг, 0,0037 ммоль) и dppe (4,1 мг, 0,0074 ммоль), смесь нагревали при 110°C в течение 2 ч, после чего LCMS показала превращение в продукт. Смесь немедленно охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и фильтрат очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 196F) в форме пушистого твердого вещества белого цвета. Выход 10%; LCMS (ESI) m/z 528,2, 530,3 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,19 (с, 1H), 8,94 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,28 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,14-6,98 (м, 2H), 7,00-6,90 (м, 2H), 6,37 (т, $J=48$ Гц, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,28 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,63 (с, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,76 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,55 (с ушир., 1H), 3,12 (с ушир., 1H), 2,94 (с ушир., 1H), 2,81 (с ушир., 1H).

Пример 197. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-цианофенил)-7-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 197F)





Синтез гас-трет-бутил-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)метил)(2,2-дифторэтил)карбамата (2).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (1, 20,2 мг, 0,029 ммоль, 1 экв.) перемешивали в дихлорметане (0,6 мл) и N,N-диметилформамиде (0,7 мл). Добавляли триэтиламин (0,012 мл, 0,085 ммоль), затем ди-трет-бутилбикарбонат (10,0 мг, 0,0458 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин и затем нагревали до 35°C в течение 8 ч, после чего полное потребление исходного материала наблюдали при помощи LCMS. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали флэш-хроматографией с элюированием гексанами и этилацетатом с получением гас-трет-бутил-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)метил)(2,2-дифторэтил)карбамата (2) в форме белого остатка, который использовали на следующей стадии. LCMS (ESI) m/z 681,3, 683,4 (M+H).

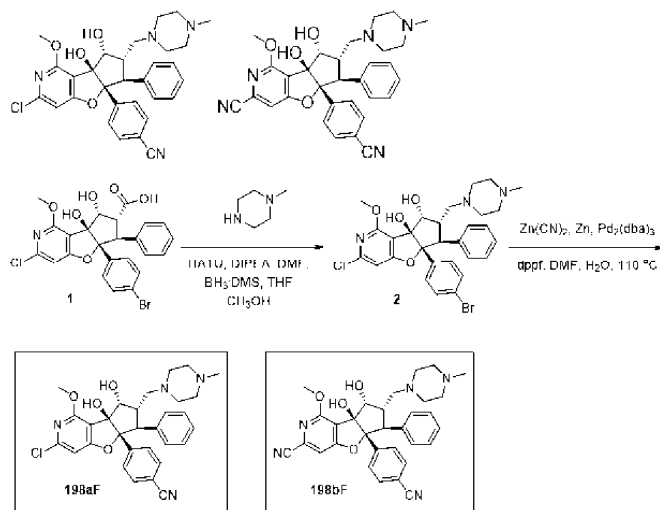
Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 197F).

гас-трет-Бутил-(((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)метил)(2,2-дифторэтил)карбамат (2, 21 мг, 0,03000 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,70 мл) и воде (0,070 мл). Добавляли цинковую пыль (2,0 мг), цианид цинка (23,5 мг, 0,2006 ммоль) трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1,7 мг, 0,00185 ммоль) и dppf (2,05 мг, 0,0037 ммоль) и смесь орошали аргоном в течение 5 мин. Пузырек закупоривали и затем нагревали до 120°C в течение 40 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. LCMS показала превращение в продукт и моноциано-соединение (приблизительно 9:1 продукт:моноциано после 20 мин). Через 40 мин реакцию смесь разбавляли 2,5 мл дихлорметана и фильтровали через шприцевой фильтр. Добавляли TFA (0,03 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем при 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и помещали на ионообменную колонку, элюируя водой, MeCN и MeOH, (3× каждый), затем продукт смывали с колонки раствором 75:20:5 MeOH:дихлорметан:NH₄OH. Материал далее очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 197F). Выход: 25%; LCMS (ESI) m/z 519,3 (M+H).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,04 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,9 Гц, 2H), 7,29 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,13-6,95 (м, 4H), 6,38, t, J=52 Гц, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,76 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,64-3,54 (с ушир., 3H), 3,50-3,21 (с ушир., 3H), 3,10 (с, 1H), 2,84 (с ушир., 1H).

Пример 198. 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 198aF).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 198bF)



Синтез *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (2).

rac-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновую кислоту (1) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (2,8 мл) в атмосфере аргона. HATU (124 мг, 0,33 ммоль) добавляли в одной части, 2 мин спустя основание Хунига (0,08 ммоль, 0,45 ммоль) добавляли по каплям. Через 20 мин LCMS (в MeOH) показала полное потребление (1). Добавляли 1-метилпиперазин (0,1 мл, 0,93 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 40 мин, после чего LCMS показала полное превращение в продукт. Реакционную смесь охлаждали, выливали на воду, разбавляли 90%-м EtOAc/гексаны и органическое вещество промывали дополнительно 3× водой. Затем его промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Продукт очищали флэш-хроматографией, получая твердое вещество достаточной чистоты для следующей стадии.

Промежуточный амид растворяли в THF (3 мл) и раствор комплекса боран-диметилсульфид (0,151 мл, 1,59 ммоль) добавляли по каплям, смесь затем нагревали до 35°C с обратным холодильником. LCMS алиquotы через 5 ч показала, что почти весь исходный материал потреблялся, таким образом, реакцию гасили очень медленно 2 мл метанола. Затем смесь нагревали до 60°C в течение 3 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи (14 ч), затем нагревали еще 6 ч при 60°C, после чего LCMS показала полное превращение в продукт. Растворитель упаривали на роторном испарителе и очистку осуществляли с использованием ионообменной колонки phenomenex: колонку смачивали водой, затем сырой остаток загружали как раствор в DMSO/MeCN. Колонку промывали 2× каждый раз водой, MeCN и метанолом, продукт элюировали раствором 75:20:5 MeOH:дихлорметан:NH₄OH (колонку промывали этим раствором ×3. Эти объединенные смывы упаривали на роторном испарителе и продукт выделяли с высокой чистотой.

Синтез 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 198aF).

rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 198bF).

rac-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (2, 28 мг, 0,046 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (0,80 мл) и воде (0,080 мл), раствор орошали аргоном в течение 10 мин. Добавляли цианид цинка (35 мг, 0,30 ммоль), цинковую пыль (3 мг, 0,047 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (2,6 мг, 0,003 ммоль) и *dppe* (3 мг, 0,005 ммоль), смесь нагревали при 110°C в течение 30 мин, после чего LCMS показала превращение в смесь исходного материала, моно- и бис-цианированные соединения. Смесь немедленно охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и фильтрат очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением как моно-, так и бис-цианированных продуктов в форме твердых веществ белого цвета. Объединенный выход 11%. 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил: энантиомеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IG (4,6±250) мм, 5 мкм], подвижная фаза: CO₂/MeOH/TEA (60:40:0,2)],

пик 1 (1,56 г), *R*_t=2,833 мин, э.и.: 99,92%, [α]_D+47,1° (с 0,25, CHCl₃); MS (ESI) *m/z* 547,24 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) 7,49 (д, *J*=8,52 Гц, 2H), 7,34 (д, *J*=8,48 Гц, 2H), 7,08-7,05 (м, 2H), 7,00-6,97 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,14 (с ушир., 1H), 4,42 (д, *J*=3,72 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,77 (д, *J*=14,04 Гц, 1H), 3,22-3,20 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 2H), 2,49-2,32 (м, 7H), 2,15 (с, 3H), 2,05 (д, *J*=9,92 Гц, 1H);

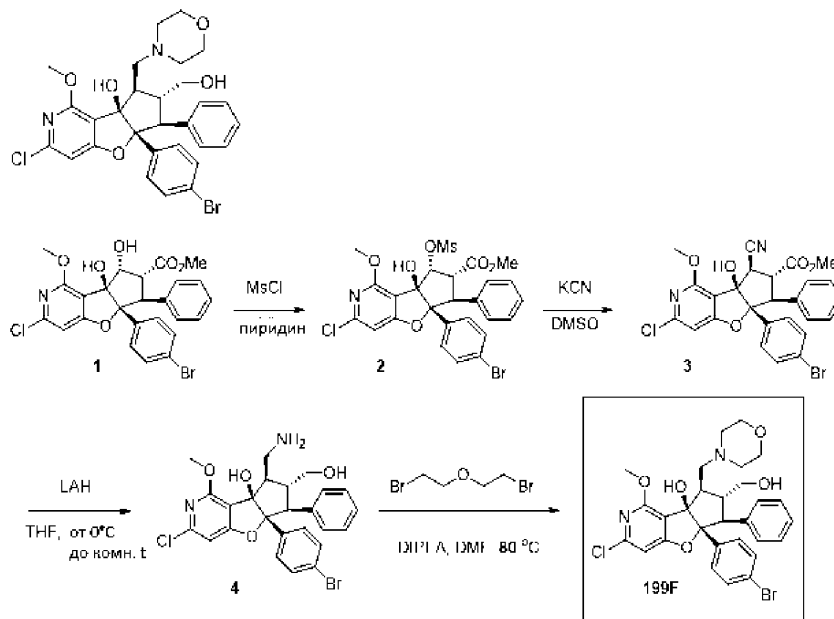
пик 2 (соед. № 198aF, 1,55 г), $R_t=3,83$ мин, э.и.: 99,36%, $[\alpha]_D -29,2^\circ$ (с 0,30, CHCl_3); MS (ESI) m/z 547,24 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 7,49 (д, $J=8,52$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,48$ Гц, 2H), 7,08-7,05 (м, 2H), 7,00-6,97 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,15 (с ушир., 1H), 4,43 (с ушир., 1H), 3,84 (с, 3H), 3,77 (д, $J=14,12$ Гц, 1H), 3,22-3,20 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 2H), 2,49-2,32 (м, 7H), 2,15 (с, 3H), 2,05 (д, $J=9,92$ Гц, 1H).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианопенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 198bF): MS (ESI) m/z 538,7 (M+H).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,07-6,95 (м, 5H) 5,81 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,73 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 2,96 (с ушир., 5H), 2,77 (с ушир., 3H).

Пример 199. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-1-метокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ол (соед. № 199F)



Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-1-метокси-8-(метилсульфонил)окси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (2).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[1,2-d]пиридин-7-карбоксилата (1, 20 мг, 0,037 ммоль) в пиридине (0,40 мл) добавляли метансульфонил хлорид (4 мл, 6 мг, 0,05 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Через 18 ч добавляли еще 2 мл (3 мг, 0,03 ммоль) метансульфонил хлорида, затем еще 3 мл (4 мг, 0,04 ммоль) метансульфонил хлорида. После общего времени реакции 2 дня реакционную смесь гасили NH_4Cl (водный раствор) и смесь экстрагировали дихлорметаном трижды. Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-1-метокси-8-(метилсульфонил)окси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (2). Сырой продукт $[MS (ESI) m/z 624,2 [M+1]^+]$ использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (3).

К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-1-метокси-8-(метилсульфонил)окси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (2, 22,9 мг, 0,0367 ммоль) в DMSO (0,50 мл) добавляли цианид калия (5,3 мг, 0,082 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре под аргоном. Через 17 ч смесь разбавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-35% этилацетата/гексан) дала желаемый продукт гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилат (3) в форме белой пены. Выход: 15,9 мг (0,0286 ммоль, 77% более чем 2 стадии); MS (ESI) m/z 555,2 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ола (4).

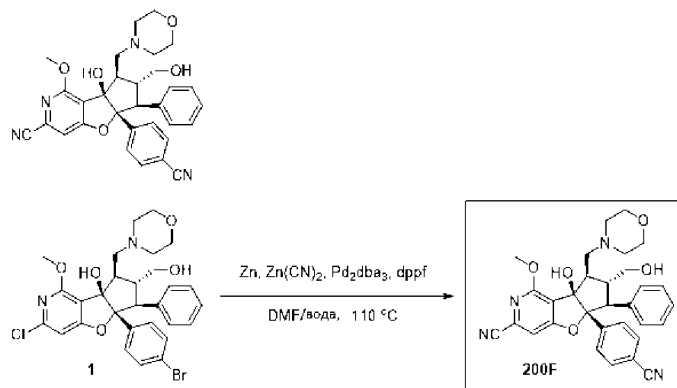
К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-циано-8a-гидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (3, 15,9 мг, 0,0286 ммоль) в THF (0,50 мл) при 0°C добавляли литий-алюминийгидрид (4,3 мг, 0,11 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 45 мин добавляли при 0°C 0,02 мл воды, затем 0,02 мл 12,5% NaOH (водный раствор) и приблизительно 50 мг Na₂SO₄. Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем фильтровали (ополаскивая THF и дихлорметаном) и концентрировали с получением 15,8 мг желаемого аминоспирта сырого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ола (4) в форме твердого вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 531,2 [M+1]⁺. Сырой материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-1-метокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ола (соед. № 199F).

К раствору сырого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ола (4, 15,8 мг) в N,N-диметилформамиде (0,50 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (18 мл, 13 мг, 0,10 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (4,5 мл, 8,3 мг, 0,036 ммоль), смесь перемешивали при 80°C. Через 1 ч 45 мин и 2,5 ч добавляли еще 1,5 мл (2,8 мг, 0,012 ммоль) бис(бромэтилового)эфира и перемешивание при 80°C продолжали. Через 3,75 ч общего времени реакции смеси давали остыть до комнатной температуры, затем разбавляли смесью MeCN/DMSO/вода и подкисляли трифторуксусной кислотой (20 мл, 30 мг, 0,26 ммоль). Таким образом полученную смесь подвергали повторной очистке ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA) для получения желаемого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-1-метокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ола (соед. № 199F) в форме его соли TFA. Выход: 2,5 мг (0,0035 ммоль, 12% за 2 стадии), твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 601,4 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,91 (б, 1H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,16-7,06 (м, 5H), 7,03 (с, 1H), 6,82-6,74 (м, 2H), 5,95 (с, 1H), 4,21-4,06 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,90-3,19 (м, 12H; частично затененный пиком воды), 3,17-3,10 (м, 1H), 3,14 (д, J=13,6 Гц, 1H), 2,94-2,84 (м, 1H).

Пример 200. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 200F)

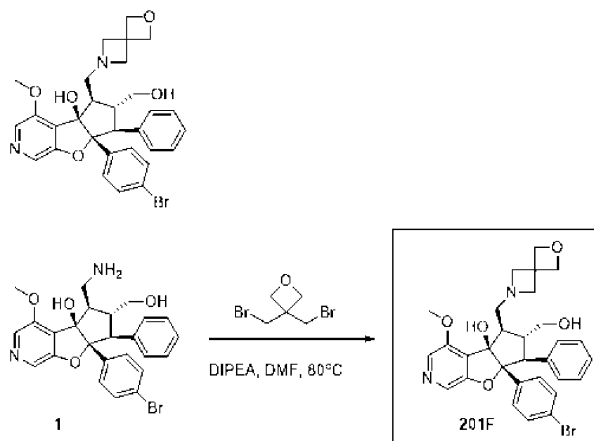


Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 200F).

В пузырьке гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-1-метокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ол (1, 29,4 мг, 0,0411 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,40 мл) и воде (0,04 мл) и добавляли цинк (0,8 мг, 0,01 ммоль) и цианид цинка (24,5 мг, 0,209 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Затем добавляли dppf (6,8 мг, 0,012 ммоль) и Pd₂dba₃ (5,6 мг, 0,0062 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение еще 5 мин, затем пузырек закупоривали и помещали в нагревающий блок (110°C). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой и снова фильтровали. Фильтрат и осадок отдельно подвергали очистке ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA) с получением соли TFA желаемого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-цианофенил)-8a-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-8-(морфолинометил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 200F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 7,0 мг, 26%; MS (ESI) m/z 539,4 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,95 (б, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,65 (BD, 2H), 7,36 (б, 2H), 7,15-7,06 (м, 3H), 6,82-6,75 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 4,23-4,02 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,79-3,24 (м, 11H; частично затененный пиком воды), 3,22-3,15 (м, 1H), 3,19 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,04-2,93 (м, 1H).

Пример 201. гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 201F)

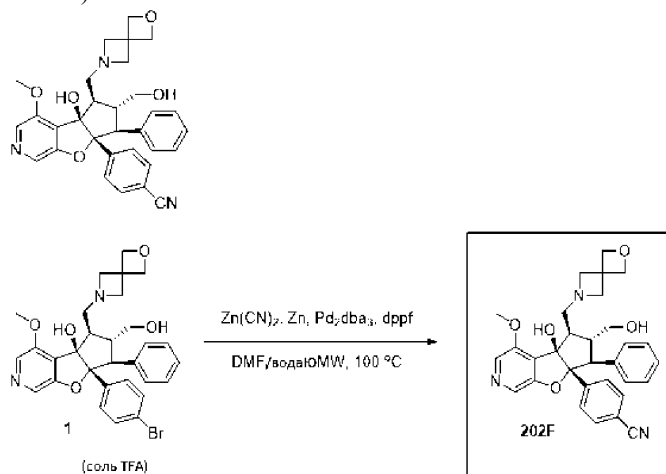


Синтез гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 201F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]фууро[1,2-b]пиридин-8a-ола (1, 51 мг, 0,10 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,60 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,060 мл, 45 мг, 0,34 ммоль) и 3,3-бис(бромметил)оксетан (17 л, 32 мг, 0,13 ммоль) в 0,2 мл N,N-диметилформамида, смесь перемешивали при 80°C. Через 3 ч добавляли еще 6 мкл (0,01 г, 0,05 ммоль) бис(бромэтил)оксетана. Еще через 1 ч добавляли еще 3 мкл (6 мг, 0,02 ммоль) бис(бромэтил)оксетана. Еще через 30 мин смеси давали остыть до комнатной температуры, затем разбавляли смесью MeCN/вода и подкисляли с трифторуксусной кислотой (0,08 мл, 0,1 г, 1 ммоль). Очистка ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA) дала соль TFA гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 201F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 31,8 мг, 45%; MS (ESI) m/z 579,4 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (б, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,13-7,06 (м, 5H), 6,81-6,76 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 5,12 (б, 1H), 4,83 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,76 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,73-4,69 (м, 2H), 4,61-4,50 (м, 2H), 4,40 (дд, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=11,0, 5,8 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,89-3,81 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,49 (дд, J=11,4, 2,6 Гц, 1H), 3,26 (д, J=13,4 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=11,4 Гц, 5,1 Гц, 1H), 2,95-2,88 (м, 1H), 2,51-2,42 (м, 1H).

Пример 202. гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7'-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 202F)



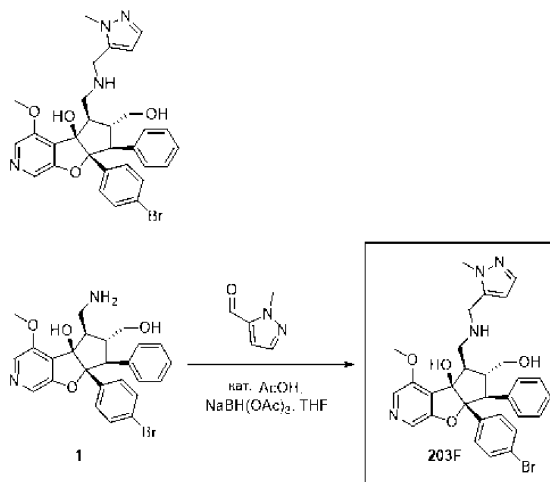
Синтез гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7'-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5] фууро [2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 202F).

В микроволновом пузырьке гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (1, 24,5 мг, 0,0353 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,70 мл) и воде (0,07

мл). Добавляли цианид цинка (21 мг, 0,18 ммоль) и цинк (0,9 мг, 0,01 ммоль) и смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (5,7 мг, 0,010 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,7 мг, 0,0052 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение всего 2 ч. Смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой, снова фильтровали и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, % MeCN/вода+0,1% TFA) для получения соединения гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 202F) в форме соответствующей соли TFA. Выход: 7,4 мг, 33%, твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 526,4 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,00 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,13-7,05 (м, 3H), 6,82-6,74 (м, 2H), 6,32 (с, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,83 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,76 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,74-4,68 (м, 2H), 4,61-4,51 (м, 2H), 4,42 (дд, J=11,1, 5,8 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,92-3,84 (м, 1H), 3,62-3,55 (м, 1H), 3,50 (дд, J=11,5, 2,7 Гц, 1H), 3,32 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=11,5, 5,4 Гц, 1H), 2,97-2,89 (м, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H).

Пример 203. гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 203F)

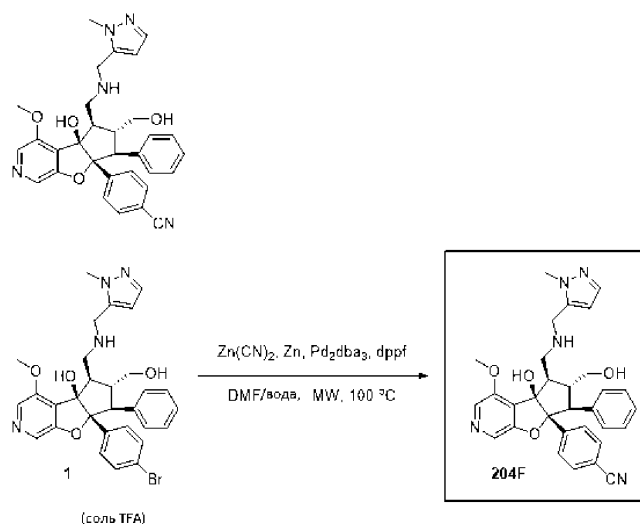


Синтез гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 203F).

К раствору гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(аминометил)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (1, 50 мг, 0,10 ммоль) в THF (1 мл) добавляли 2-метилпиразол-3-карбальдегид (12 мкл, 13 мг, 0,12 ммоль), уксусную кислоту (1,2 мкл, 1,3 мг, 0,021 ммоль) и молекулярные сита (приблизительно 80 мг). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (85 мг, 0,40 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли еще 3 мкл (3 мг, 0,03 ммоль) 2-метилпиразол-3-карбальдегида. Еще через 30 мин реакционную смесь гасили NaHCO₃ (водный раствор) и смесь экстрагировали (3× дихлорметана). Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт забирали в смесь MeCN/DMSO/вода и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, % MeCN/H₂O+0,1 TFA) для получения продукта гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 203F) в форме его соли TFA. Выход: 40,5 мг (0,0574 ммоль, 57%), твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 591,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,14 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,52 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,14-7,08 (м, 5H), 6,85-6,80 (м, 2H), 6,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 6,35 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 4,63-4,48 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,45 (дд, J=11,1, 2,5 Гц, 1H), 3,27 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,21 (дд, J=11,4, 6,8 Гц, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,76-2,66 (м, 1H).

Пример 204. гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 204F)

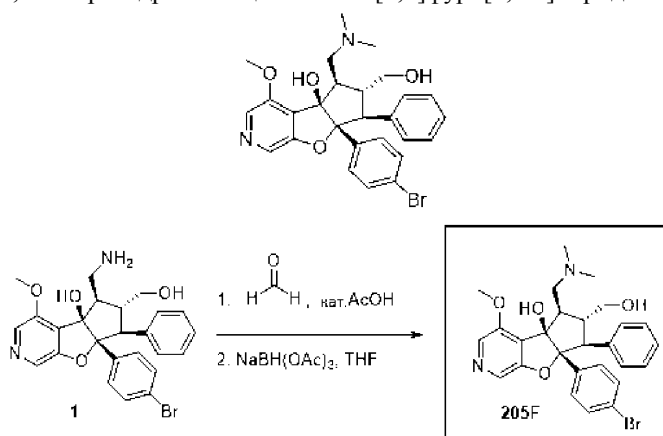


Синтез гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-((((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 204F).

В микроволновом пузырьке гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-((((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (1, 29,7 мг, 0,0421 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,70 мл) и воде (0,07 мл). Добавляли цианид цинка (25 мг, 0,21 ммоль) и цинк (1 мг, 0,02 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (6,6 мг, 0,012 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (5,5 мг, 0,0060 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100 °C в течение всего 2 ч. Смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой, снова фильтровали и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1%TFA) для получения соединения гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-((((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 204F) в форме его соли TFA. Выход: 13,3 мг, 48%, твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 538,6 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,23 (б, 1H), 8,66 (б, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,36 (BD, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,13-7,04 (м, 3H), 6,85-6,79 (м, 2H), 6,53 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,59 (б, 1H), 4,64-4,47 (м, 2H), 3,92 (с, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,83-3,70 (м, 1H), 3,57-3,47 (м, 1H), 3,47 (дд, $J=11,2, 2,6$, 1H), 3,34 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,22 (дд, $J=11,2, 6,6$ Гц, 1H), 3,12? 3,03 (м, 1H), 2,84-2,74 (м, 1H).

Пример 205. гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(диметиламино)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 205F)



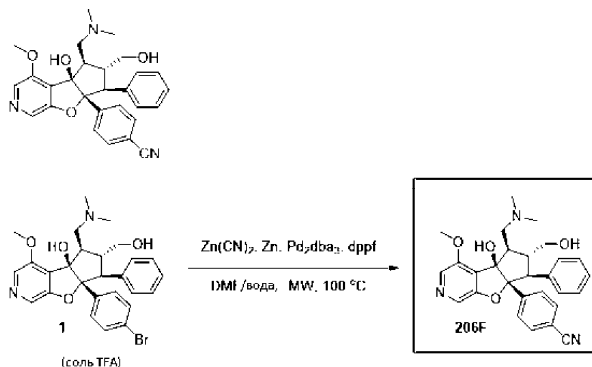
Синтез гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(диметиламино)метил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 205F).

К раствору сырого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[1,2-b]пиридин-8a-ола (1, 50 мг, 0,10 ммоль) в THF (1 мл) добавляли формальдегид (37%-й раствор в воде, 30 мкл, 33 мг, 0,41 ммоль), уксусную кислоту (1,2 мкл, 1,3 мг, 0,021 ммоль) и молекулярные сита (приблизительно 80 мг). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (85 мг, 0,40 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Затем реакционную смесь гасили NaHCO_3 (водный раствор) и

смесь экстрагировали (3× дихлорметана). Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Сырой продукт забирали в MeCN/DMSO/вода+несколько капель TFA. Очистка препаративной ВЭЖХ (C18, MeCN/ H_2O +0,1% TFA) дала гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(диметиламино)метил-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 205F) в форме соли TFA. Выход: 25,1 мг (0,0393 ммоль, 39%), твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 525,2 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,81 (б, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,34 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,17-7,08 (м, 5H), 6,81-6,75 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,91 (б, 1H), 4,03 (с, 3H), 3,84-3,76 (м, 1H), 3,57-3,48 (м, 1H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,23 (дд, $J=11,0$, 7,5 Гц, 1H), 3,18 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 3,08 (д, $J=4,9$ Гц, 3H), 2,98 (д, $J=4,9$ Гц, 3H), 2,75-2,66 (м, 1H).

Пример 206. гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(диметиламино)метил-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 206F)



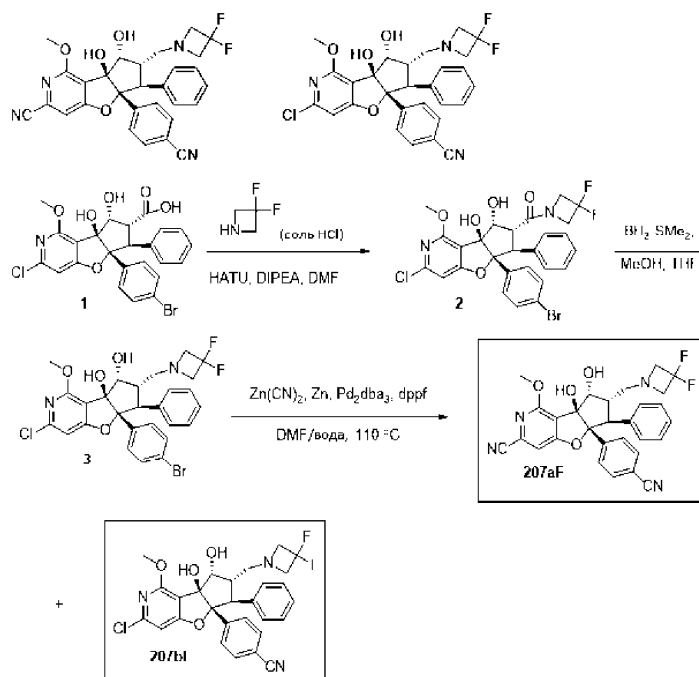
Синтез гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(диметиламино)метил-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 206F).

В микроволновом пузырьке гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(диметиламино)метил-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (1, 19,4 мг, 0,0303 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,70 мл) и воде (0,07 мл). Добавляли цианид цинка (18 мг, 0,15 ммоль) и цинк (0,8 мг, 0,01 ммоль), смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (4,9 мг, 0,0088 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (4,1 мг, 0,0044 ммоль), смесь дегазировали в течение еще 5 мин, затем инкубировали при 100°C в течение всего 2 ч. Смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой и снова фильтровали. Как фильтрат, так и осадок содержали желаемый продукт и были отдельно подвергнуты очистке ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA) для получения желаемого продукта гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-(диметиламино)метил-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 206F) в форме его соли TFA. Общий выход: 11,6 мг, 65%, твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 472,4 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (б, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,39 (BD, 2H), 7,13-7,07 (м, 3H), 6,82-6,76 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,98 (с, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,61-3,51 (м, 1H), 3,44 (дд, $J=11,0$, 3,1 Гц, 1H), 3,28-3,21 (м, 1H), 3,23 (д, $J=13,3$ Гц, 1H), 3,18-3,10 (м, 1H), 3,08 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,98 (д, $J=4,8$ Гц, 3H), 2,83-2,73 (м, 1H).

Пример 207. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 207aF).

гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 207bF)



Синтез гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (2).

К раствору гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 41 мг, 0,077 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,70 мл) при комнатной температуре под аргоном добавляли HATU (32 мг, 0,084 ммоль). Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (34 мкл, 25 мг, 0,20 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли еще 34 мкл (25 мг, 0,20 ммоль) DIPEA, затем 3,3-дифторазетидин гидрохлорид (30 мг, 0,23 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc один раз. Затем объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-5,5% MeOH в дихлорметане) дала 53,5 мг гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанон (2) в форме желтой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ESI) m/z 607,2 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (3).

К раствору гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (2) (нечистый материал, полученный на предыдущей стадии, 53,5 мг) в THF (0,80 мл) при 0 °C добавляли комплекс $\text{BH}_3\text{-DMS}$ в THF (2M, 0,23 мл, 0,46 ммоль), смесь перемешивали при 40 °C в течение 4 ч. Наблюдали аддукты борана и желаемого продукта. 1 мл MeOH аккуратно добавляли при 0 °C и смесь перемешивали при 60 °C в течение 1,5 ч. Продукт выделяли с помощью ионообменной экстракции [Phenomenex Strata™-X-C; колонку промывали водой, загружали раствор продукта, промывали водой (3×), MeCN (3×), MeOH (3×), затем продукт элюировали 5%-м NH_4OH (водный раствор) в MeOH (3×)] с получением гас-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (3). Выход: 27,4 мг (0,0461 ммоль, 60% более чем 2 стадии); MS (ESI) m/z 593,3 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 207aF).

гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 207bF).

В пузырьке с навинчивающейся пробкой гас-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (3, 27,4 мг, 0,0461 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,40 мл) и воде (0,04 мл) и добавляли цинк (0,9 мг, 0,01 ммоль) и цианид цинка (27 мг, 0,23 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Затем добавляли dppf (7,7 мг, 0,014 ммоль) и Pd_2dba_3 (6,3 мг, 0,0069 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение еще 5 мин, затем пузырек закупо-

ривали и помещали в нагревающий блок (110°C). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой, снова фильтровали и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA) для получения солей TFA желаемых продуктов (соед. № 207aF и соед. № 207bF) в форме твердых веществ белого цвета. Выход и аналитические данные:

(соед. № 207aF): 17,6 мг (0,0273 ммоль, 59%); MS (ESI) m/z 531,4 $[M+1]^+$.

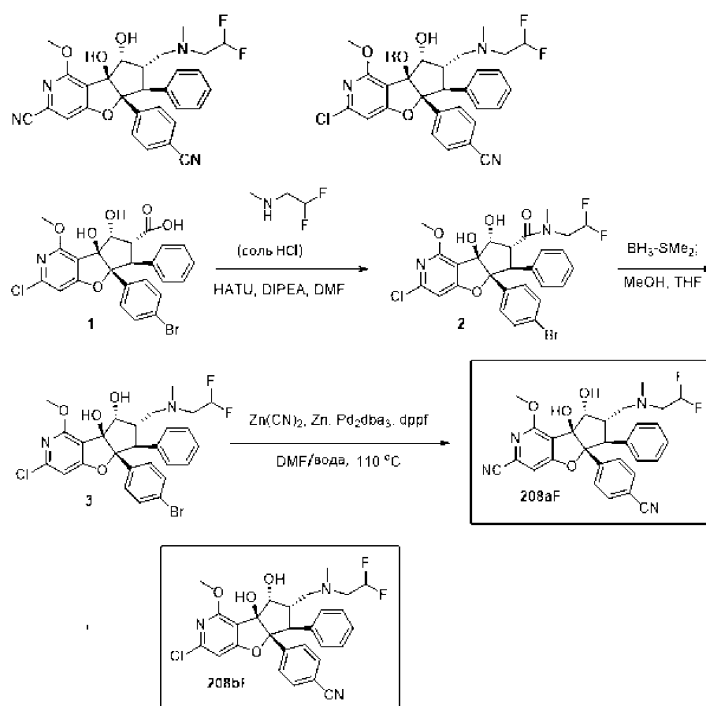
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,60 (с, 1H), 7,56 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,14-6,99 (м, 5H), 5,97 (с ушир., 1H), 5,55 (6, 1H), 4,84-4,36 (м, 4H), 4,54-4,51 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,79 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,37-3,21 (м, 2H), 3,07-2,81 (м, 1H);

(соед. № 207bF): 5,1 мг (0,0078 ммоль, 17%); MS (ESI) m/z 540,2 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,55 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,14, 6,98 (м, 5H), 6,94 (с, 1H), 5,79 (с ушир., 1H), 5,43 (6, 1H), 4,99-4,02 (6, 4H), 4,47 (с ушир., 1H), 3,86 (с, 3H), 3,78 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,32-3,13 (6, 2H), 3,04-2,77 (6, 1H).

Пример 208. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 208aF).

гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 208bF)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксиамида (2).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 40 мг, 0,075 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,70 мл) при комнатной температуре под аргоном добавляли HATU (31 мг, 0,082 ммоль). Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (33 мкл, 24 мг, 0,19 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли еще 33 мкл (24 мг, 0,19 ммоль) DIPEA, затем 2,2-дифтор-N-метилэтанамин гидрохлорид (29,6 мг, 0,225 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч, затем разбавляли EtOAc и промывали соевым раствором. Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc один раз, объединенные органические фазы высушивали, фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO₂, 0-5% MeOH в дихлорметане) дала 49 мг материала, содержащего продукт гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксиамид (2) в форме оранжевой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; MS (ESI) m/z 609,3 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (3).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-N-(2,2-дифторэтил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксиамида

(2) (нечистый материал, полученный на предыдущей стадии, 49 мг) в THF (0,75 мл) при 0°C добавляли комплекс $\text{BH}_3\text{-DMS}$ в THF (2М, 0,22 мл, 0,44 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Затем 1 мл MeOH аккуратно добавляли при 0°C и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Продукт выделяли с помощью ионообменной экстракции [Phenomenex Strata™-X-C; колонку промывали водой, загружали раствор продукта, промывали водой (3×), MeCN(3×), MeOH (3×), затем продукт элюировали 5%-м NH_4OH в MeOH (3×)] для получения желаемого продукта гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (3). Выход: 30,6 мг (0,0514 ммоль, 69% за 2 стадии), твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 595,3 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)-метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 208aF).

гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 208bF).

В микроволновом пузырьке гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (3, 30,6 мг, 0,0514 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,40 мл) и воде (0,04 мл) и добавляли цинк (1,2 мг, 0,018 ммоль) и цианид цинка (30,2 мг, 0,257 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Добавляли Dppf (8,6 мг, 0,016 ммоль) и Pd_2dba_3 (7,3 мг, 0,0080 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение еще 5 мин, затем пузырек закупоривали, затем помещали в нагревающий блок (110°C). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой, снова фильтровали и подвергали очистке ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA) для получения желаемых продуктов гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 208aF и соед. № 208bF) в форме соответствующих солей TFA. Выход и аналитические данные:

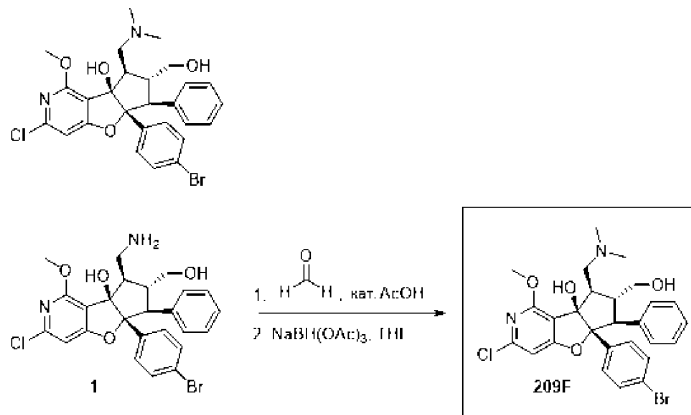
(соед. № 208aF): 17,2 мг (0,0266 ммоль, 52%), твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 533,3 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,60 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,15-6,99 (м, 5H), 6,43 (бт, $J=54$ Гц, 1H), 5,97 (с ушир., 1H), 5,59 (6, 1H), 5,20-4,00 (6, 2H), 4,66 (6, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,79 (д, $J=13,9$ Гц, 1H). [Оставшиеся протоны проявляются как широкие сигналы между 3,75 и 2,50 ppm, частично перекрывающиеся с пиком воды];

(соед. № 208bF): 4,4 мг (0,0067 ммоль, 13%), твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 542,2 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,14? 6,98 (м, 5H), 6,94 (с, 1H), 6,70-6,10 (6, 1H), 5,77 (с ушир., 1H), 5,70-5,00 (6, 1H), 4,58 (6, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,78 (д, $J=13,9$ Гц, 1H). [Оставшиеся протоны проявляются как широкие сигналы между 5,00 и 2,50 ppm, частично перекрывающиеся с пиком воды].

Пример 209. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(диметиламино)метил-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ол (соед. № 209F)



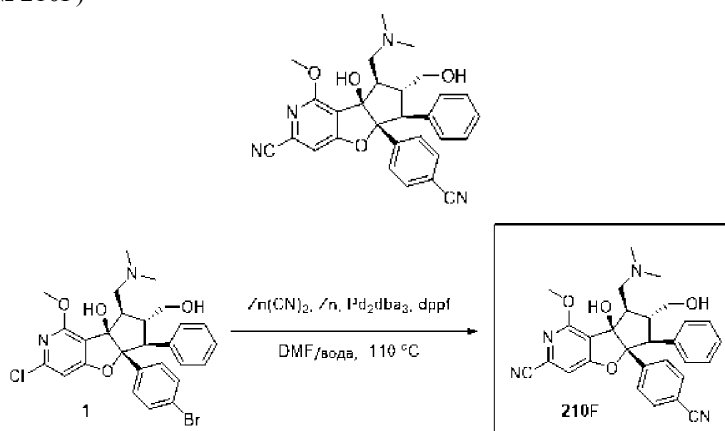
Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(диметиламино)метил-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ола (соед. № 209F).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ола (1, 224 мг, 0,421

ммоль) в THF (5 мл) добавляли формальдегид (37% раств. в воде) (0,34 мл, 1,7 ммоль), уксусную кислоту (9 мкл, 9 мг, 0,2 ммоль) и молекулярные сита (приблизительно 0,5 г). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (358 мг, 1,69 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Затем реакционную смесь гасили NaHCO_3 (водный раствор) и смесь экстрагировали (3× дихлорметана). Объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка препаративной ВЭЖХ (C_{18} , $\text{MeCN}/\text{вода}+0,1\%$ TFA; фракции продукта объединяли и лиофилизировали; таким образом полученное пушистое твердое вещество белого цвета забирали в нескольких мл MeCN , замораживали и лиофилизировали снова для удаления воды) дала гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(диметиламино)метил-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ол (соед. № 209F) в форме соли TFA. Выход: 143 мг, 50%, твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 559,2 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,63 (б, 1H), 7,36 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,15-7,07 (м, 5H), 7,04 (с, 1H), 6,81-6,76 (м, 2H), 6,11 (с, 1H), 6,10-5,70 (б, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,51 (ддд, $J=12,5, 7,5, 4,5$ Гц, 1H), 3,43 (дд, $J=11,1, 2,9$ Гц, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 3,21 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 3,07 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,98 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,76-2,65 (м, 1H).

Пример 210. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-цианофенил)-8-(диметиламино)метил-8a-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 210F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-цианофенил)-8-(диметиламино)метил-8a-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 210F).

В пузырьке гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(диметиламино)метил-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ол (1) (чистота приблизительно 86%, LCMS, 18,7 мг, 0,0287 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,40 мл) и воде (0,04 мл) и добавляли цинк (1 мг, 0,02 ммоль) и цианид цинка (20,8 мг, 0,177 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Затем добавляли dppf (5,6 мг, 0,010 ммоль) и Pd_2dba_3 (4,7 мг, 0,0051 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение еще 5 мин, затем пузырек закупоривали, затем помещали в нагревающий блок (110°C). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли DMSO и фильтровали. Фильтрат содержал часть бис-CN продукта и примесь CN/протео (по оценке LCMS, являвшуюся следствием протеодебромирования или протеодехлорирования). Осадок в основном состоял из продукта (по оценке LCMS). Осадок и фильтрат были отдельно подвергнуты очистке ВЭЖХ (C_{18} , $\text{MeCN}/\text{вода}+0,1\%$ TFA). Очистка ВЭЖХ фильтрата дала 9,1 мг смеси желаемого продукта и примеси CN/протео как соли TFA (неотделимых) в форме твердого вещества белого цвета. Очистка ВЭЖХ осадка дала 1,5 мг смеси желаемого продукта и примеси CN/протео как соли TFA (неотделимых) в форме твердого вещества белого цвета в дополнение к 6,2 мг (0,010 ммоль, 35%) чистой соли TFA гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-цианофенил)-8-(диметиламино)метил-8a-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 210F) в форме твердого гигроскопического вещества белого цвета; MS (ESI) m/z 497,3 $[\text{M}+1]^+$;

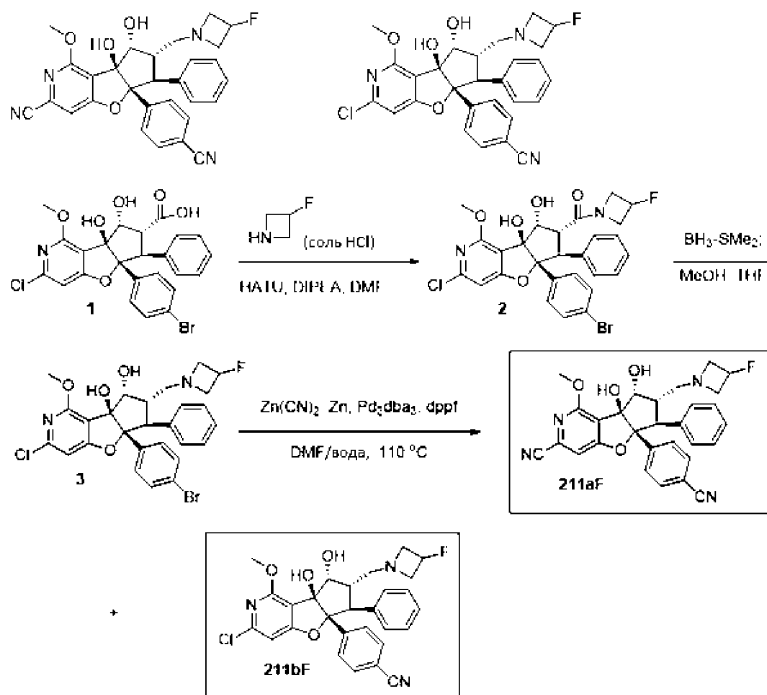
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,95 (б, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,65 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,36 (бд, 2H), 7,15-7,06 (м, 3H), 6,82-6,74 (м, 2H), 6,30 (с, 1H), 6,06 (б, 1H), 4,04 (с, 3H), 2,84-3,74 (м, 1H), 3,62-3,52 (м, 1H), 3,16 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 3,08 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,98 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,86-2,76 (м, 1H).

[Оставшиеся протоны затенены пиком воды].

Пример 211. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(3-фторазетидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 211aF).

гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(3-фторазетидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-

фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 211bF)



Синтез гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил) (3-фторазетидин-1-ил)метанона (2).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 50 мг, 0,094 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при комнатной температуре под аргоном добавляли HATU (40 мг, 0,11 ммоль). Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (42 мкл, 31 мг, 0,24 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин добавляли еще 42 мкл (31 мг, 0,24 ммоль) DIPEA, затем 3-фторазетидин гидрохлорид (31 мг, 0,28 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc один раз. Затем объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-5% MeOH/дихлорметан) дала 63,6 мг все еще нечистого продукта гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3-фторазетидин-1-ил)метанона (2) в форме белой пены, которую использовали без дополнительной очистки. MS (ESI) m/z 589,1 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3-фторазетидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (3).

К раствору гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3-фторазетидин-1-ил)метанона (2, 63,6 мг нечистого продукта с предыдущей стадии) в THF (0,80 мл) при 0°C добавляли комплекс $\text{BH}_3\text{-DMS}$ в THF (2M, 0,28 мл, 0,56 ммоль), смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Аддукты борана и желаемого продукта наблюдали при помощи LCMS. 1 мл MeOH аккуратно добавляли при 0°C и смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч, затем при комнатной температуре в течение еще 1 ч. Продукт выделяли с помощью ионообменной экстракции [Phenomenex StrataTM-X-C; колонку промывали водой, загружали раствор продукта, промывали водой (3×), MeCN (3×), MeOH (3×), затем продукт элюировали 5%-м NH_4OH в MeOH (3×)]. Таким образом полученный продукт гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3-фторазетидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (3) очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-5% MeOH/дихлорметан). Выход: 34,7 мг (0,060 ммоль, 64% более чем 2 стадии); MS (ESI) m/z 575,1 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-цианфенил)-7-(3-фторазетидин-1-ил)метил-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 211aF).

гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(3-фторазетидин-1-ил)метил-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 211bF).

В пузырьке гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3-фторазетидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (3, 31,8 мг, 0,0552 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,50 мл) и воде (0,05 мл) и добавляли цинк (1,2 мг,

0,018 ммоль) и цианид цинка (33 мг, 0,28 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Затем добавляли dppf (9,2 мг, 0,017 ммоль) и Pd_2dba_3 (7,6 мг, 0,0083 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение еще 5 мин, затем пузырек закупоривали и помещали в нагревающий блок (110°C). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь разбавляли DMSO/MeCN и фильтровали и фильтрат подвергали очистке ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA; фракции продукта объединяли и лиофилизировали) для получения желаемых продуктов гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(3-фторазетидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 211aF) и гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(3-фторазетидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 211bF) в форме их диастереомерной соли TFA (цис/транс-аммоний-Н относительно F, приблизительно 1:1).

Выход и аналитические данные: (соед. № 211aF) (приблизительно 1:1 диастереомерная смесь соли TFA): 20,1 мг (0,0321 ммоль, 58%), твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 513,3 $[M+1]^+$.

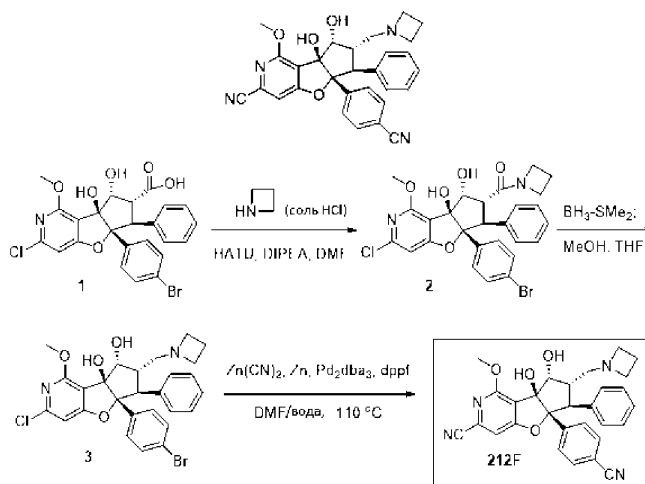
Соединения 211aF и 211bF, кажется, существуют как диастереомерные соли TFA (приблизительно 1:1, т.е. протон аммония цис и транс относительно F в каждом случае). В дополнение к этому наблюдаемое расширение сигнала препятствовало подробному анализу ^1H -ЯМР. Поэтому далее перечислены только выбранные характеристические сигналы ЯМР.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,56 (б, 0,5H), 9,90 (б, 0,5H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,16-6,97 (м, 5H), 6,01 (с, 0,5H), 5,99 (с, 0,5H), 5,70 (б, 0,5H), 5,59 (б, 0,5H), 5,52-5,26 (м, 1H), 3,92 (с, 3H). [Оставшиеся протоны проявляются как широкие сигналы между 4,80 и 2,60 ppm];

(соед. № 211bF) (приблизительно 1:1 диастереомерная смесь соли TFA): 2,3 мг (0,0036 ммоль, 7%), твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 522,4 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,44 (б, 0,5H), 9,72 (б, 0,5H), 7,57 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,17-6,93 (м, 6H), 5,84 (с ушир., 0,5H), 5,82 (с, 0,5H), 5,53 (BD, $J=6,3$ Гц, 0,5H), 5,43 (д, $J=6,3$ Гц, 0,5H), 5,52-5,25 (м, 1H), 3,87 (с, 3H). [Оставшиеся протоны проявляются как широкие сигналы между 4,75 и 2,80 ppm].

Пример 212. (5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(азетидин-1-илметил)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 212F)



Синтез гас-азетидин-1-ил-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)метанона (2).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 50 мг, 0,094 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) при комнатной температуре под аргоном добавляли HATU (40 мг, 0,11 ммоль). Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (42 мкл, 31 мг, 0,24 ммоль) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли еще 42 мкл (31 мг, 0,24 ммоль) DIPEA, затем азетидин гидрохлорид (26 мг, 0,28 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем смесь разбавляли этилацетатом и промывали солевым раствором. Водную фазу повторно экстрагировали EtOAc один раз. Затем объединенные органические фазы высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Очистка хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-5% MeOH/дихлорметан) дала 58,7 мг все еще нечистого продукта гас-азетидин-1-ил-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)метанона (2) в форме белой пены; MS (ESI) m/z 571,2 $[M+1]^+$. Этот материал использовали без дополнительной очистки.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(азетидин-1-илметил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фе-

нил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (3).

К раствору гас-азетидин-1-ил-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)метанона (2, 58,7 мг нечистого продукта предыдущей стадии) в THF (0,80 мл) при 0°C добавляли комплекс $\text{BH}_3\text{-DMS}$ в THF (2M, 0,28 мл, 0,56 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Аддукты борана и желаемого продукта наблюдали при помощи LCMS. 1 мл MeOH аккуратно добавляли при 0°C и смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч, затем при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Затем продукт выделяли с помощью ионообменной экстракции [Phenomenex Strata™-X-C; колонку промывали водой, загружали раствор продукта, промывали водой (3×), MeCN (3×), MeOH (3×), затем продукт элюировали 5%-м NH_4OH в MeOH (3×)]. Таким образом полученный материал повторно очищали хроматографией на колонке (SiO_2 , 0-10% MeOH/дихлорметан) для получения желаемого продукта гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(азетидин-1-илметил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 14,1 мг (0,0253 ммоль, 27%, 2 стадии); MS (ESI) m/z 557,3 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез (5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(азетидин-1-илметил)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 212F).

В пузырьке гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(азетидин-1-илметил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (3, 14,1 мг, 0,0253 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,40 мл) и воде (0,04 мл) и добавляли цинк (0,8 мг, 0,01 ммоль) и цианид цинка (15 мг, 0,13 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Затем добавляли dppf (4,2 мг, 0,0076 ммоль) и Pd_2dba_3 (3,5 мг, 0,0038 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение еще 5 мин, затем пузырек закупоривали и помещали в нагревающий блок (110°C). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем смесь разбавляли DMSO/MeCN и фильтровали, и фильтрат подвергали очистке ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA; фракции продукта объединяли и лиофилизировали) для получения 4,8 мг немного нечистого продукта гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(азетидин-1-илметил)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 14) в форме соли TFA, содержащей небольшие количества (приблизительно 10%) моноцианированного продукта и 4,7 мг (31%) чистой соли TFA гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(азетидин-1-илметил)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила в форме твердого вещества белого цвета; энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ [Chiralpak IG (4,6±250) мм, 5 мкм] в $\text{CO}_2/\text{IPA}/\text{TEA}$ (60:40:0,2).

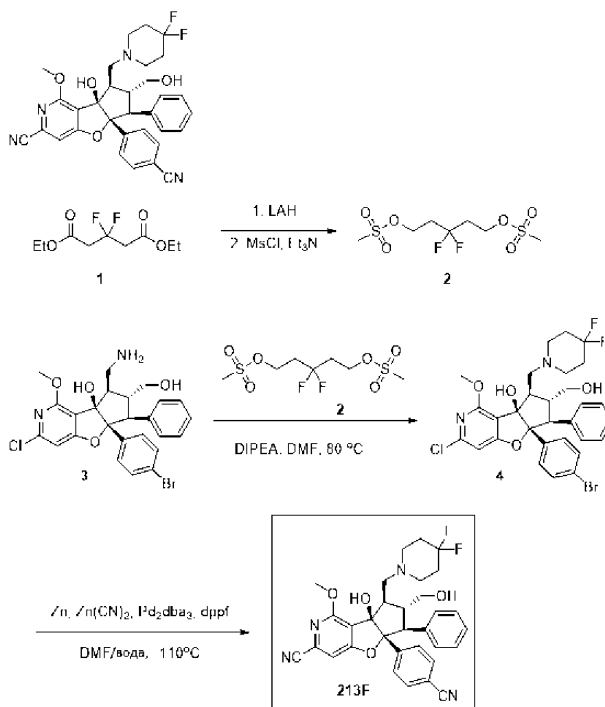
Пик 1 (соед. № 212F, 505 мг), $R_t=2,03$ мин, э.и.: 98,76%, $[\alpha]_D -101^\circ$ (с 0,40, CHCl_3); MS (ESI) m/z 495,16 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 7,54-7,50 (м, 3H), 7,32 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,08-7,07 (м, 2H), 7,02-6,96 (м, 3H), 5,82 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,10 (с ушир., 4H), 2,95 (с ушир., 1H), 2,62-2,59 (м, 1H), 2,32 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 1,92-1,90 (м, 2H), 1,03 (с ушир., 1H);

пик 2 (455 мг), $R_t=3,77$ мин, э.и.: 99,50%, $[\alpha]_D +120,2^\circ$ (с 0,25, CHCl_3); MS (ESI) m/z 495,16 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 7,54-7,50 (м, 3H), 7,32 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,10-7,07 (м, 2H), 7,02-6,97 (м, 3H), 5,82 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,10 (с ушир., 4H), 2,95 (с ушир., 1H), 2,62-2,59 (м, 1H), 2,32 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 1,92-1,90 (м, 2H), 1,04-1,02 (м, 1H).

Пример 213. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-цианофенил)-8-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8a-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 213F)



Синтез 3,3-дифторпентан-1,5-диол диметансульфоната (2).

[1] Восстановление сложного эфира: к раствору диэтил 3,3-дифторпентандиоата (1, 142 мг, 0,632 ммоль) в THF (7 мл) при 0°C добавляли LAH (57 мг, 1,5 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2,5 ч 0,3 мл воды добавляли при 0°C, затем 0,3 мл 12,5% NaOH (водный раствор) и приблизительно 500 мг Na₂SO₄. Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре, затем фильтровали (ополаскивая THF) и концентрировали с получением 103 мг 3,3-дифторпентан-1,5-диола в форме мутного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,64 (т, J=5,1 Гц, 2H), 3,56 (дт, J=6,9, 5,1 Гц, 4H), 2,06 (tt, J=17,0, 6,9 Гц, 4H).

[2] Мезилирование: к раствору 3,3-дифторпентан-1,5-диола (103 мг сырого продукта, полученного на предыдущей стадии) в дихлорметане (4,2 мл) при -78°C добавляли триэтиламин (0,35 мл, 0,25 г, 2,5 ммоль) и метансульфонил хлорид (0,12 мл, 0,18 г, 1,6 ммоль) и смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем нагревали до 0°C и перемешивали в течение еще 1,5 ч. Затем реакционную смесь гасили (вода) и смесь экстрагировали (3× дихлорметан). Объединенные органические фазы высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Остаток забирали в EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением 192 мг 3,3-дифторпентан-1,5-диолдиметансульфоната (2) в форме желтоватого масла, которое использовали без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,44 (т, J=6,4 Гц, 4H), 3,05 (с, 6H), 2,41 (tt, J=16,1, 6,4 Гц, 4H).

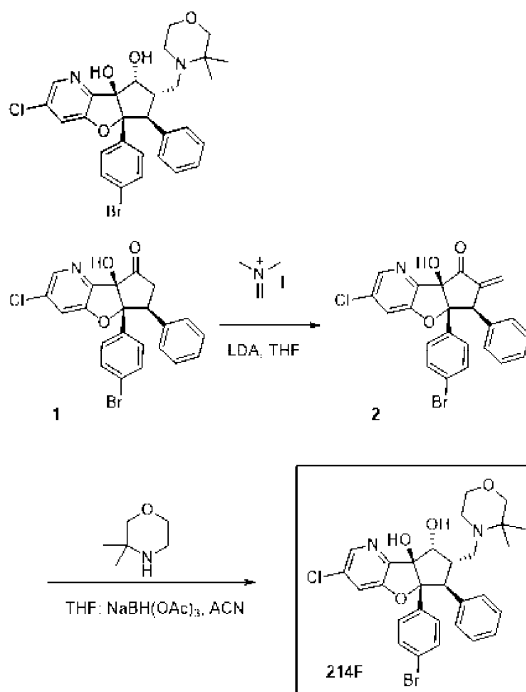
Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ола (4).

Раствор гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-8-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ола (3, 30 мг, 0,056 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (36 мкл, 27 мг, 0,21 ммоль) и (3,3-дифтор-5-метилсульфонилохупентил)метансульфоната (2, 22 мг, 0,074 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,60 мл) перемешивали при 80°C. Через 5 ч добавляли еще 36 мкл (27 мг, 0,21 ммоль) DIPEA и 20 мг (0,067 ммоль) бис-мезилата (2) в 0,30 мл N,N-диметилформамида, перемешивание при 80°C продолжали. Через 7 ч смесь охлаждали до комнатной температуры. Продукт выделяли ионообменной экстракцией как смесь с исходным материалом и другими аминами [Phenomenex Strata™-X-C; колонку промывали водой, загружали раствор продукта, промывали водой (3×), MeCN (3×), MeOH (3×), затем продукт элюировали 5%-м NH₄OH в MeOH (3×)]. Таким образом полученную смесь продукта (23 мг) гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8a-ола (4) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-цианфенил)-8-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил-8a-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 213F).

В пузырьке сырой продукт гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8a-ол (4, 23 мг, полученные на предыдущей стадии) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,40 мл) и воде (0,04 мл) и добавляли цинк (0,9 мг, 0,01 ммоль) и цианид цинка (22 мг, 0,19 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение 5 мин. Затем добавляли drpf (6,1 мг, 0,011 ммоль) и Pd₂dba₃ (5,1 мг, 0,0056 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение еще 5 мин, затем пузырек закупоривали, затем помещали в нагревающий блок (110°C). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали, разбавляли MeCN, DMSO и водой, снова фильтровали и подвергали повторной очистке ВЭЖХ (C18, MeCN/вода+0,1% TFA). Так, полученный продукт (свободное основание) наконец очищали препаративной TLC (SiO₂, дихлорметан/2% MeOH) для получения чистого желаемого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aR)-5a-(4-цианопенил)-8-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил-8a-гидрокси-7-(гидроксиметил)-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 213F). Выход: 2,0 мг (6%, 2 стадии), твердое вещество белого цвета; MS (ESI) m/z 573,4 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,66 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,36 (BD, 2H), 7,12-7,03 (м, 3H), 6,82-6,75 (м, 2H), 6,10-5,90 (б, 1H), 5,88 (б, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,47-3,38 (м, 1H), 3,24 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 3,15-2,63 (б, 8H), 2,14-1,92 (б, 4H).

Пример 214. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-диметилморфолино)метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диол (соед. № 214F)



Синтез гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-метил-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-она (2).

Перемешиваемый раствор гас-(5aR,6S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-она (1, 95 мг, 0,008 ммоль) в THF (3 мл) охлаждали до -78°C и медленно добавляли литий диизопропиламид (1,95M в THF, 0,43 мл, 0,85 ммоль). Через 15 мин диметил(метил)аммоний йодид (192 мг, 1,04 ммоль) добавляли в 1 части. Реакционной смеси давали постепенно нагреться до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли 10 мл этилацетата и 10 мл насыщенного водного бикарбоната натрия. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом три раза. Объединенное органическое вещество промывали соевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Очистка хроматографией на силикагеле с элюированием гексанами и этилацетатом дала гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-метил-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-он (2) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 55 мг, 56%; LCMS (ESI) m/z 469,5 [M+1]⁺.

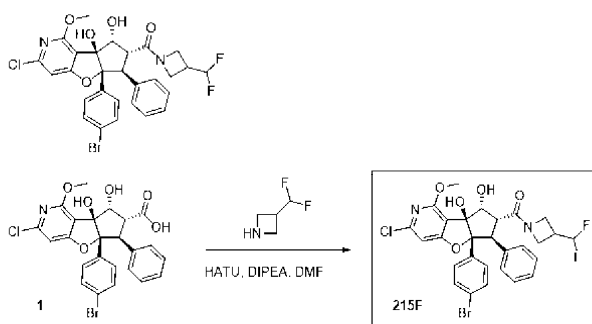
Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-диметилморфолино)метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 214F).

гас-(5aR,6R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8a-гидрокси-7-метил-6-фенил-5a,6,7,8a-тетрагидро-8H-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8-он (2, 26,0 мг, 0,07 ммоль) растворяли в THF (0,3 мл), смесь перемешивали в течение 3 ч. Растворитель затем удаляли под потоком азота. Остатки масла забирали в

ацетонитриле (0,3 мл) и перемешивали при комнатной температуре, при этом добавляли триацетокси-боргидрид натрия (44 мг, 0,21 ммоль). Через 2 ч смесь разбавляли этилацетатом и добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония. Водный материал экстрагировали этилацетатом 3 раза и объединенное органическое вещество промывали солевым раствором и высушивали над сульфатом магния. Растворитель удаляли в вакууме и остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой. Фракции, содержащие продукт, затем пропускали через ионообменную колонку, промывая материал сначала водой, затем метанолом, затем ацетонитрилом. Продукт затем элюировали раствором метанол:дихлорметан:водный раствор NH_4OH (75:20:5), растворитель выпаривали на ротаторном испарителе. Остаток забирали в смеси воды/ацетонитрила, замораживали и лиофилизировали с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-диметилморфолино)метил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (соед. № 214F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 4,9 мг, 17%; LCMS (ESI) m/z 586,5 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 7,17 (д, $J=8$ Гц, 2H), 7,09-7,00 (м, 7H), 5,92 (с, 1H), 4,39 (д, $J=6$ -й), 3,88 (д, $J=12$ Гц, 1H), 3,67-3,65 (м, 1H), 3,57-3,55 (м, 1H), 3,16-3,09 (м, 4H), 2,73-2,62 (м, 2H), 2,02-1,99 (м, 1H), 0,83 (с, 3H), 0,76 (с, 3H).

Пример 215. гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метанон (соед. № 215F)

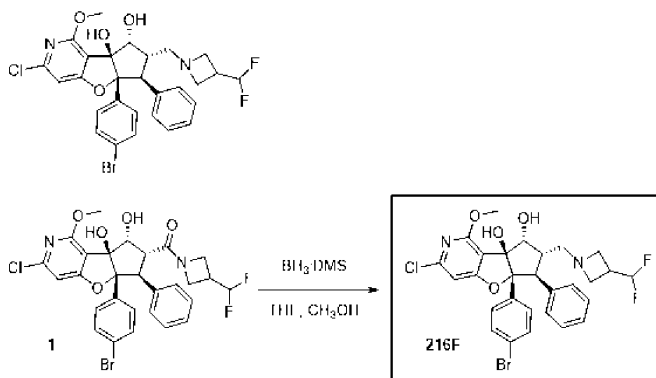


Синтез гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метанона (соед. № 215F).

К перемешиваемому раствору гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 0,08 г, 0,14 ммоль) в N,N -диметилформамиде (1,76 мл) добавляли HATU (55,8 мг, 0,14 ммоль) и затем N,N диизопропиламин (0,12 мл, 0,70 ммоль) по каплям 2 мин спустя. 3-(дифторметил)азетидин гидрохлорид (60,2 мг, 0,42 ммоль) добавляли в 1 части. Через 65 мин смесь разбавляли водой и EtOAc и органическую фазу промывали водой 2× и солевым раствором 1×. Органическое вещество высушивали над сульфатом магния, фильтровали и упаривали на ротаторном испарителе. Сырой материал очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя гексанами и этилацетатом с получением гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метанона (соед. № 215F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 82 мг, 94%; LCMS (ESI) m/z 621,3, 623,3 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,15 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,04-6,93 (м, 5H), 6,93-6,84 (м, 3H), 6,30 (т, $J=56$ Гц, 1H), 5,57 (д, $J=13,1$ Гц, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,68-4,58 (м, 2H), 4,53-4,22 (м, 3H), 3,87 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,84-3,66 (м, 6H).

Пример 216. гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метанон (соед. № 216F)

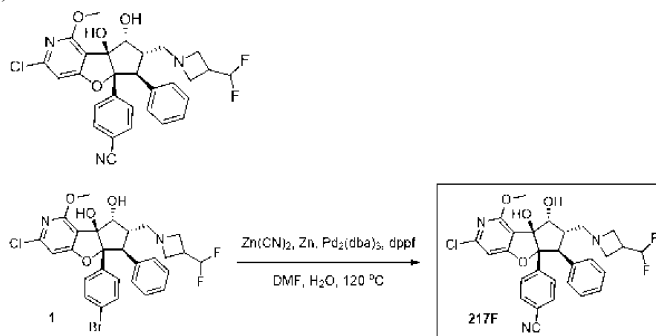


Синтез гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метанона (соед. № 216F).

К перемешиваемому раствору гас-[(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7,8-дигидро-6H-циклопента[4,5]фууро[1,2-d]пиридин-7-ил]-[3-(дифторметил)азетидин-1-ил]метанона (0,08 г, 0,13200 ммоль) в THF (2 мл) добавляли боран метилсульфанилметан (2,0М в THF, 0,66 мл, 1,32 ммоль). Через 10 мин реакцию смесь нагревали до 40°C. Через 14 мин реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли метанол (1,7 мл). Затем реакцию смесь нагревали до 70°C. Через 3,5 ч реактор охлаждали до комнатной температуры. Растворитель упаривали на ротационном испарителе и остаток очищали ионообменной хроматографией, элюируя метанолом дважды, ацетонитрилом дважды и затем элюируя продукт системой растворителей MeOH:NH₄OH:дихлорметан (75:5:20). Растворитель удаляли в вакууме с получением гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метанона (соед. № 216F) в форме белой пены. Выход: 57 мг, 71%; LCMS (ESI) m/z 607,1 609,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,24-7,15 (м, 2H), 7,10-7,02 (м, 5H), 7,02-6,89 (м, 3H), 6,82 (с, 1H), 6,16 (тд, J=60 Гц, 5,3 Гц, 1H), 5,52 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,35 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,66 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,28-3,18 (м, 10H), 3,05 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,92-2,73 (м, 2H), 2,63-2,54 (м, 2H), 2,30-2,21 (м, 1H).

Пример 217. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-((3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 217F)

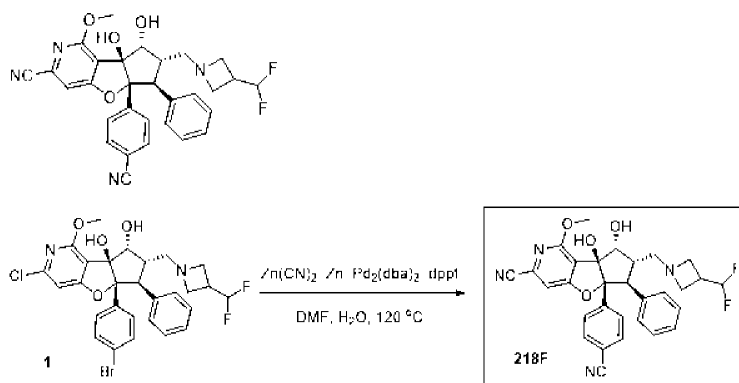


Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-((3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 217F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-((3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (1, 0,03 г, 0,046 ммоль), дицианоцинк (32,45 мг, 0,276 ммоль), dppe (20,4 мг, 0,037 ммоль) и цинк (2,9 мг, 0,046 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,460 мл) и воде (0,040 мл). Смесь орошали баллоном аргона в течение 5 мин, затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (16,8 мг, 0,018 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в нагреваемом блоке при 120°C. Через 90 мин реактор охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли метанолом, фильтровали через целит и летучий растворитель удаляли в вакууме. Остаток забирали в DMSO и очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-((3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 217F). Выход: 3,8 мг, 13%; LCMS (ESI) m/z 554,4, 556,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,13-6,99 (м, 6H), 6,99-6,92 (м, 3H), 6,75 (с, 2H) (с ушир., 1H), 3,03 (с ушир., 1H), 2,74 (с ушир., 1H).

Пример 218. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-((3-(дифторметил)азетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 218F)

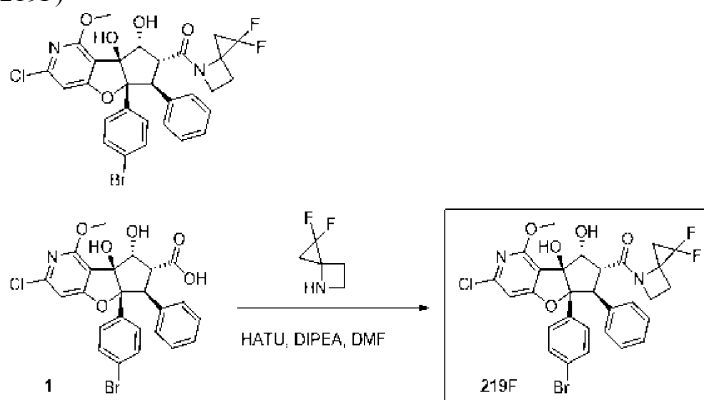


Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-((3-(диформетил)азетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 218F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-((3-(диформетил)азетидин-1-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (1, 0,03 г, 0,04600 ммоль), дицианоцинк (32,4 мг, 0,276 ммоль), dppt (20,4 мг, 0,037 ммоль) и цинк (2,9 мг, 0,046 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,460 мл) и воде (0,040 мл). Смесь орошали баллоном аргона в течение 5 мин, затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (16,8 мг, 0,0180 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в нагреваемом блоке при 120°C. Через 90 мин реактор охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли метанолом, фильтровали через целит и летучий растворитель удаляли в вакууме. Остаток забирали в DMSO и очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-((3-(диформетил)азетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 218F). Выход: 5,3 мг, 21%; LCMS (ESI) m/z 545,5 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7,46-7,35 (м, 4H), 7,24 (д, J=0,5 Гц, 1H), 7,11-6,93 (м, 5H), 5,98 (тд, J=60,0, 4,0 Гц, 1H), 4,81-4,67 (м, 2H), 4,63-4,53 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,82 (д, J=14,4 Гц, 1H), 3,47-3,28 (м, 3H), 3,30-3,15 (м, 2H), 3,05 (т, J=11,8 Гц, 1H), 2,88-2,73 (м, 1H), 2,52 (дд, J=12,5, 3,0 Гц, 1H), 1,27 (с, 1H).

Пример 219. гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метанон (соед. № 219F)



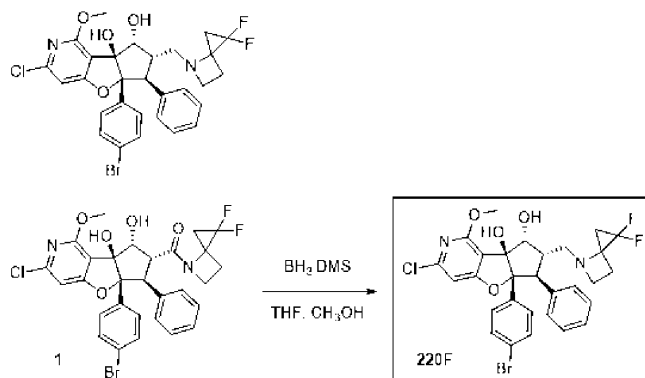
Синтез гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метанона (соед. № 219F).

К перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 0,09 г, 0,169 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,76 мл) добавляли HATU (67,4 мг, 0,177 ммоль) и затем по каплям 2 мин спустя N,N-диизопропиламин (0,15 мл, 0,84 ммоль). Через 20 мин 2,2-дифтор-5-азаспиро[2,3]гексан гидрохлорид (78,8 мг, 0,510 ммоль) добавляли в 1 части. Через 30 мин смесь разбавляли водой и EtOAc и органическое вещество промывали водой дважды и соевым раствором один раз. Органическое вещество высушивали над сульфатом магния, фильтровали и упаривали на роторном испарителе. Сырой материал очищали хроматографией на силикагеле с элюированием гексанами и EtOAc с получением продукта гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метанона (соед. № 219F). Выход: 83 мг, 78%; LCMS (ESI) m/z 633,3, 635,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,21-7,14 (м, 2H), 7,07-6,88 (м, 8H), 5,60 (с, 1H), 5,55 (с, 1H), 5,37-5,29 (м, 1H), 4,77 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,70-4,58 (м, 2H), 4,46 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,32 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,98-

3,83 (м, 3H), 3,81 (д, J=1,8 Гц, 3H), 1,80-1,74 (м, 2H).

Пример 220. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (соед. № 220F)



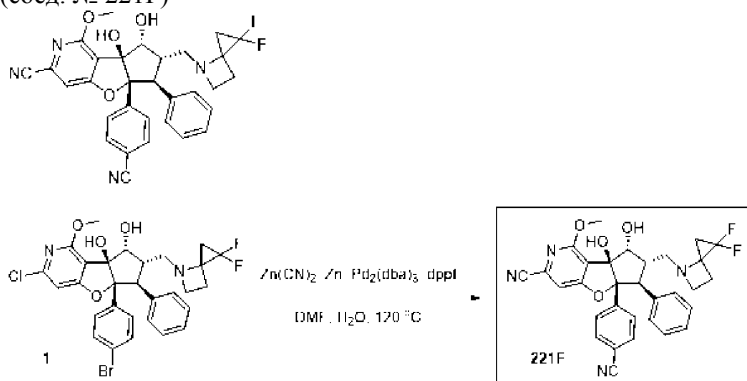
Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 220F).

К перемешиваемому раствору гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метанона (1, 0,08 г, 0,126 ммоль) в THF (1,76 мл) добавляли раствор боран диметилсульфида (2,0М в THF, 0,50 мл, 1 ммоль). Через 2 мин реактор нагревали до 40°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч и затем охлаждали до комнатной температуры, метанол (1,7 мл) добавляли за 5 мин для подавления реакции. Смесь затем нагревали до 60°C в течение 8 ч и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли в вакууме. Остаток забирали в ацетонитриле и очищали ионообменной хроматографией, промывая колонку последовательно водой, ацетонитрилом и метанолом и затем элюируя продукт раствором 75:25:5 метанол:дихлорметан:гидроксид аммония.

Растворитель удаляли в вакууме и остаток забирали в смеси ацетонитрила и воды, замораживали и лиофилизировали с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 220F) в форме пушистого твердого вещества белого цвета. Выход: 61 мг, 78%; LCMS (ESI) m/z 619,3, 621,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,19 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,11-6,98 (м, 3H), 7,01-6,91 (м, 3H), 6,82 (с, 1H), 5,53 (с ушир., 1H), 5,20 (с ушир., 1H), 4,37 (с ушир., 1H), 3,81 (с, 3H), 3,67 (д, J=14,2 Гц, 1H), 3,44-3,41 (м, 1H), 3,28-3,17 (м, 2H), 2,91 (с ушир., 1H), 2,69 (с ушир., 1H), 2,34 (с ушир., 1H), 1,50 (м, 2H).

Пример 221. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианфенил)-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 221F)



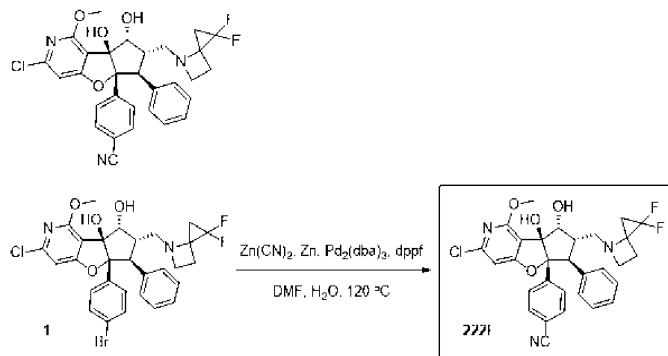
Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианфенил)-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 221F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (1, 0,040 г, 0,061 ммоль), дицианоцинк (50,3 мг, 0,43 ммоль), dppe (27,1 мг, 0,049 ммоль) и цинк (3,9 мг, 0,061 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,61 мл) и воде (0,06 мл). Раствор орошали баллоном аргона в течение 10 мин, затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (22,4 мг, 0,024 ммоль). Пузырек закупоривали и перемешивали при 120°C в течение 1 ч и реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры. Смесь разбавляли метанолом и несколькими каплями DMSO и фильтровали через целит, промывая фильтр несколько раз метанолом. Летучий растворитель удаляли в вакууме и остаток забирали в DMSO, фильтровали через шприцевой фильтр, затем очищали на ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 221F). Выход: 3,5 мг, 11%; LCMS (ESI) m/z 557,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,51 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,31 (д, $J=8,7$ Гц, 3H), 7,10-6,93 (м, 7H), 5,82 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,47-4,41 (м, 2H), 3,86 (с, 4H), 3,74 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 3,39 (дд, $J=20,5, 7,4$ Гц, 3H), 3,25 (дд, $J=14,5, 7,5$ Гц, 3H), 3,04-2,88 (м, 1H), 2,77-2,64 (м, 3H), 2,44-2,31 (м, 2H), 2,25-2,17 (м, 2H), 1,71-1,53 (м, 3H), 1,50 (дд, $J=9,9, 7,2$ Гц, 3H).

Пример 222. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 222F)

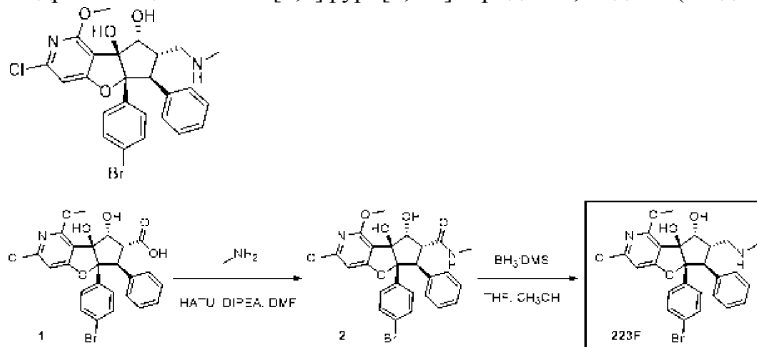


Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 222F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (1, 0,04 г, 0,061 ммоль), дицианоцинк (50,3 мг, 0,43 ммоль), dppe (27,1 мг, 0,049 ммоль) и цинк (3,9 г, 0,061 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,61 мл) и воде (0,06 мл). Раствор орошали баллоном аргона в течение 10 мин, затем добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (22,4 мг, 0,024 ммоль). Пузырек закупоривали и перемешивали при 120°C в течение 1 часа и реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Смесь разбавляли метанолом и несколькими каплями DMSO, фильтровали через целит, промывая фильтр несколько раз метанолом. Летучий растворитель удаляли в вакууме и остаток забирали в DMSO, фильтровали через шприцевой фильтр, затем очищали на ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-(1,1-дифтор-4-азаспиро[2,3]гексан-4-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 222F). Выход: 3,3 мг, 9%; LCMS (ESI) m/z 566,3, 568,4 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,50-7,43 (м, 2H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,05 (т, $J=7,3$ Гц, 3H), 6,97 (дд, $J=9,7, 7,4$ Гц, 3H), 6,85 (с, 1H), 5,64 (с, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,39 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,81 (с, 4H), 3,73 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,38 (дд, $J=19,6, 7,5$ Гц, 3H), 3,01-2,90 (м, 2H), 2,78-2,65 (м, 3H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,21 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,59 (с, 0H), 1,50 (дд, $J=9,7, 7,4$ Гц, 2H).

Пример 223. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(метиламино)метил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (соед. № 223F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2).

К перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1,

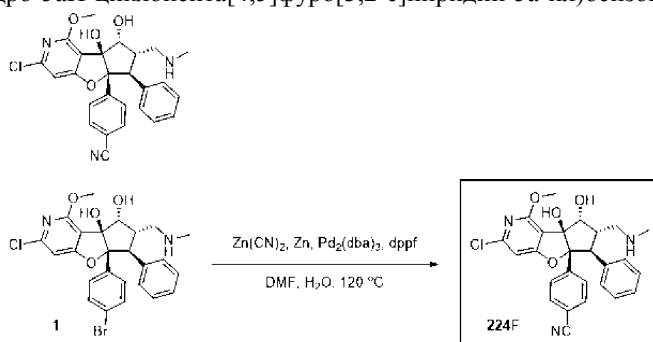
0,1 г, 0,175 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,0 мл) добавляли НАТУ (69,7 мг, 0,183 ммоль) и затем N,N-диизопропиламин (0,15 мл, 0,87 ммоль). Через 30 мин медленно добавляли метиламин (раствор 2,0М, 0,90 мл, 1,8 ммоль). Через 2 ч реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали последовательно насыщенным водным раствором NH_4Cl , водой и соевым раствором, затем высушивали над сульфатом магния. Очистку осуществляли хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном и этилацетатом с получением чистого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2). Выход: 97 мг, 99%; LCMS (ESI) m/z 547,3 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(метиламино)метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 223F).

К перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-N-метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2, 0,09 г, 0,166 ммоль) в THF (4,0 мл) добавляли по каплям боран метилсульфанилметан (2,0М в THF, 0,85 мл, 1,71 ммоль), реакцию смесь нагревали до 35°C. Через 4,5 ч реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли метанол (1 мл) при энергичном перемешивании до прекращения образования пузырьков, затем смесь нагревали до 65°C в течение 19 ч. Пузырек охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме. Остаток забирали в смеси дихлорметана и метанола, затем очищали на ионообменной колонке strata, промывая сначала ацетонитрилом и метанолом, затем элюируя продукт несколькими промывками раствором 75:25:5 метанол:дихлорметан:гидроксид аммония. Растворитель удаляли в вакууме, остаток забирали в смеси ацетонитрила и воды и смесь затем замораживали и лиофилизировали с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(метиламино)метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 223F) в форме пушистого белого порошка. Выход: 68 мг, 76%; LCMS (ESI) m/z 531,3, 533,1 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,22-7,14 (м, 2H), 7,17-6,94 (м, 8H), 6,74 (с, 1H), 4,70 (дд, $J=5,0$, 0,5 Гц, 1H), 4,40 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,97-3,86 (м, 1H), 2,97 (д, $J=0,5$ Гц, 1H), 2,87-2,76 (м, 1H), 2,79 (с, 4H), 2,01 (с, 1H).

Пример 224. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(метиламино)метил-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 224F)

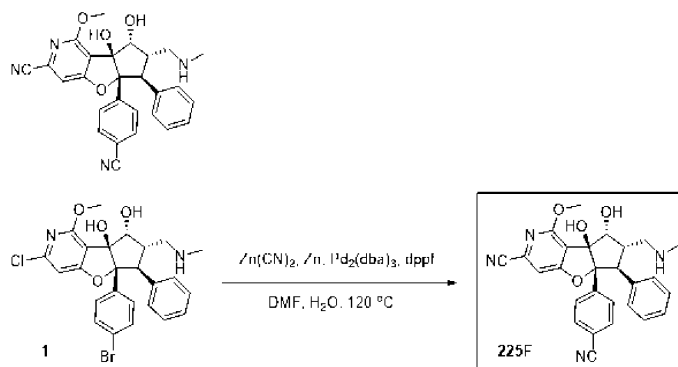


Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(метиламино)метил-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 224F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(метиламино)метил-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (1, 0,03 г, 0,056 ммоль), дицианоцинк (46,0 мг, 0,39 ммоль), dppe (31,0 мг, 0,056 ммоль) и цинк (3,6 мг, 0,056 ммоль) растворяли в воде (0,056 мл) и N,N-диметилформамиде (0,56 мл), который предварительно орошали аргонem в течение 1 ч. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (22,4 мг, 0,024 ммоль), пузырек закупоривали и перемешивали при 120°C. Через 45 мин реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли метанолом и фильтровали через целит, промывая фильтр несколько раз большим количеством метанола. Фильтрат упаривали на ротационном испарителе, забирали в DMSO и очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(метиламино)метил-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 224F). Выход: 3,2 г, 12%; LCMS (ESI) m/z 522,4, 524,2 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,49 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,04 (дд, $J=7,9$, 6,5 Гц, 2H), 7,01-6,91 (м, 4H), 6,87 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,46 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,76 (д, $J=15$ Гц, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,77-2,69 (м, 1H), 2,69-2,56 (м, 1H), 2,48-2,30 (м, 1H), 2,23 (с, 4H), 2,19 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 1,63-1,52 (м, 1H).

Пример 225. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианфенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(метиламино)метил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 225F)

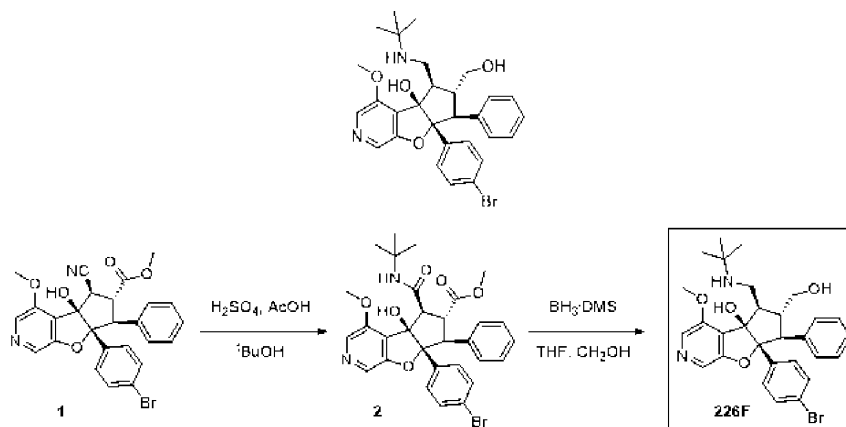


Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(метиламино)метил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 225F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-7-(метиламино)метил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (1, 0,03 г, 0,056 ммоль), дицианоцинк (46,0 мг, 0,39 ммоль), dppf (31,0 мг, 0,056 ммоль) и цинк (3,6 мг, 0,056 ммоль) растворяли в воде (0,056 мл) и N,N-диметилформамиде (0,560 мл), который предварительно орошали аргоном в течение 1 ч. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (22,4 мг, 0,024 ммоль), пузырек закупоривали и перемешивали при 120°C в течение 45 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли метанолом и фильтровали через целит, промывая фильтр несколько раз большим количеством метанола. Фильтрат упаривали на ротаторном испарителе, забирали в DMSO и очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-7-(метиламино)метил)-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 225F). Выход 15,3 мг (58%). LCMS (ESI) m/z 469,2 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,52 (с, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,09-6,92 (м, 6H), 5,77 (с, 1H), 4,51 (д, J=4,3 Гц, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,77 (д, J=14,3 Гц, 1H), 3,10 (ддт, J=13,3, 8,2, 3,7 Гц, 1H), 2,60 (дд, J=12,0, 8,6 Гц, 1H), 2,42 (дд, J=11,8, 3,1 Гц, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,18 (д, J=7,3 Гц, 1H).

Пример 226. гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(трет-бутиламино)метил)-6-(гидрокси-метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 226F)



Синтез гас-метил-(4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(трет-бутилкарбамоил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (2).

гас-Метил-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-циано-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилат (1, 100 мг, 0,192 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (2,0 мл) и 2-метилпропан-2-оле (1,99 мл, 20,9 ммоль). Раствор энергично перемешивали при комнатной температуре и в это время добавляли по каплям H₂SO₄ (0,06 мл). Реакционную смесь затем нагревали до 40°C в течение 17 ч и добавляли дополнительное количество H₂SO₄ (0,01 мл). Через 30 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (5 мл), этот материал экстрагировали этилацетатом три раза, органическое вещество затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Сырой остаток очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-метил-(4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(трет-бутилкарбамоил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (2). Выход: 70,6 мг, 62%; LCMS (ESI) m/z 591,3, 593,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,22 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,35-7,28 (м, 3H), 7,25-7,17 (м, 2H), 7,09-

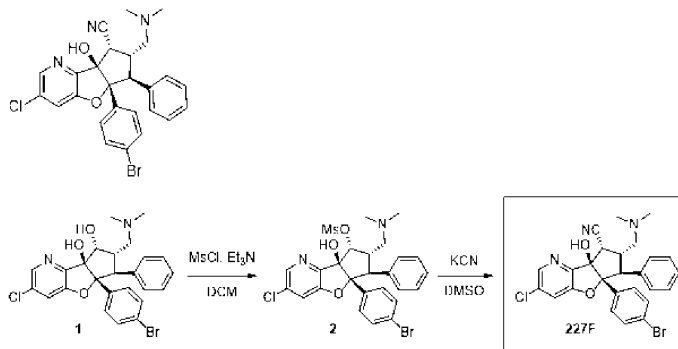
7,03 (м, 4H), 6,94 (с, 1H), 6,78 (дд, J=6,7, 3,0 Гц, 3H), 5,99 (с, 1H), 4,08 (дд, J=13,9, 10,5 Гц, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,55 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,47 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 1,35 (с, 9H).

Синтез гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(трет-бутиламино)метил-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5, 6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 226F).

гас-Метил-(4bR,5S,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(трет-бутилкарбамоил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилат (2, 65,0 мг, 0,109 ммоль) растворяли в THF (2,7 мл). Добавляли по каплям боран; метилсульфанилметан (1,56 мл, 3,12 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 35°C. После перемешивания 12 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и метанол (1,3 мл) добавляли за 5 мин для подавления реакции, смесь затем нагревали до 60°C. После перемешивания в течение 6 ч реактор охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме. Остаток затем очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(4bR,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-5-(трет-бутиламино)метил-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 226F). Выход: 18,0 мг, 30%; LCMS (ESI) m/z 553,4, 555,5 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,31 (д, J=8,2 Гц, 3H), 7,14-7,04 (м, 7H), 6,78 (д, J=6,6 Гц, 3H), 6,49 (д, J=0,5 Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,98 (д, J=1,9 Гц, 1H), 3,66 (м, 2H), 3,47 (д, J=11,1 Гц, 1H), 3,28 (д, J=13,6 Гц, 2H), 3,17 (дд, J=11,2, 6,0 Гц, 1H), 2,87 (м, 2H), 2,68-2,62 (м, 1H), 1,37 (с, 9H).

Пример 227. гас-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрил (соед. № 227F)



Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфоната (2).

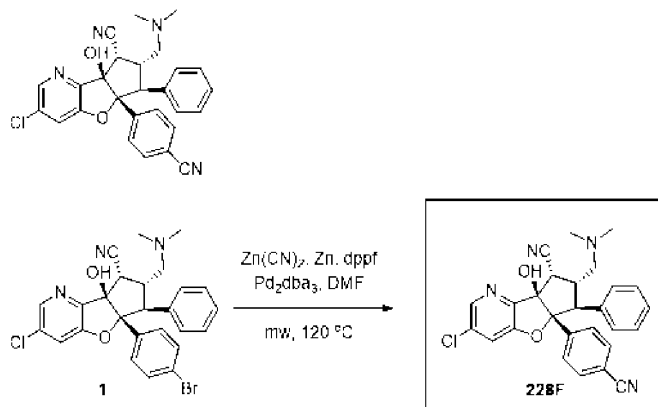
К раствору гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8,8a-диола (1, 46 мг, 0,089 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли по каплям триметиламин (37 л, 0,27 ммоль) и метансульфонил хлорид (10 мкл, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь разбавляли метанолом и очищали ВЭЖХ с обратной фазой (C18, 0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде=15-50%) с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфоната (2, соль трифторуксусной кислоты) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 34 мг, 64%; MS (ESI) m/z 595,4 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соед. № 227F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-ил метансульфонат (2, соль трифторуксусной кислоты, 32 мг, 0,054 ммоль) и цианид калия (7 мг, 0,11 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали на ВЭЖХ с обратной фазой (C18, 0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде=15-50%) с получением гас-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соед. № 227F, соль трифторуксусной кислоты) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 17 мг, 61%; MS (ESI) m/z 526,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,79 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,88 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,23 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,15 (д, J=1,8 Гц, 2H), 6,98-6,95 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 4,44 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,77-3,63 (м, 1H), 3,23 (т, J=11,9 Гц, 2H), 3,01 (дд, J=14,4, 7,3 Гц, 1H), 2,93 (д, J=4,5 Гц, 3H), 2,86 (д, J=4,5 Гц, 3H).

Пример 228. *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-хлор-5a-(4-цианопенил)-7-(диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрил (соед. № 228F)

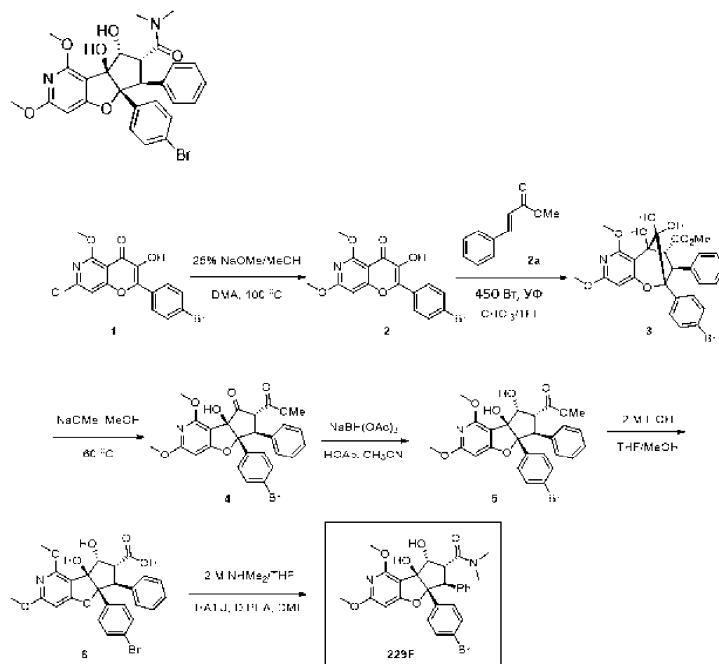


Синтез *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-хлор-5a-(4-цианопенил)-7-(диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соед. № 228F).

Суспензию *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (1, соль трифторуксусной кислоты, 11 мг, 0,021 ммоль), цинка (1 мг, 0,011 ммоль) и цианида цинка (8 мг, 0,067 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и воде (0,05 мл) очищали аргоном в течение 5 мин. Добавляли Dppf (1 мг, 0,002 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1 мг, 0,001 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120 °C в течение 0,5 ч. Смесь фильтровали через слой целита и очищали ВЭЖХ с обратной фазой (C18, 0,1% трифторуксусной кислоты в ацетонитриле/воде=15-45%) с получением *rac*-(5aR,6S,7R,8S,8aR)-3-хлор-5a-(4-цианопенил)-7-(диметиламино)метил)-8a-гидрокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-b]пиридин-8-карбонитрила (соед. № 228F, соль трифторуксусной кислоты) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,5 мг, 25%; MS (ESI) *m/z* 471,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,05 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,49 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,17-7,11 (м, 3H), 7,02-6,96 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 4,53 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,85-3,72 (м, 1H), 3,29-3,17 (м, 2H), 3,03 (дд, J=14,4, 7,7 Гц, 1H), 2,94 (д, J=4,6 Гц, 3H), 2,85 (д, J=4,6 Гц, 3H).

Пример 229. *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-c]пиридин-7-карбоксамид (соед. № 229F)



Синтез 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5,7-диметокси-4H-пирано[3,2-c]пиридин-4-она (2).

К раствору 2-(4-бромфенил)-7-хлор-3-гидрокси-5-метокси-4H-пирано[3,2-c]пиридин-4-она (1, 399 мг, 1,04 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (9 мл) добавляли по каплям метоксид натрия (25% в метаноле,

0,72 мл, 3,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Осадок фильтровали, промывали водой и высушивали под вакуумом, получая 2-(4-бромфенил)-3-гидрокси-5,7-диметокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-он (2) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 226 мг, 57%; MS (ESI) m/z 380,1 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-5,10,10-тригидрокси-6,8-диметокси-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (3).

2-(4-Бромфенил)-3-гидрокси-5,7-диметокси-4Н-пирано[3,2-с]пиридин-4-он (2, 80 мг, 0,21 ммоль) и метилциннамат (2а, 343 мг, 2,12 ммоль) растворяли в хлороформе (3,5 мл) и трифторэтанол (2,8 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали и облучали ультрафиолетовым светом 450 Вт при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексаны=0-5% затем 10 0%) для удаления циннамата. Сырой продукт использовали непосредственно для следующей стадии. Выход: 130 мг, сырой продукт; MS (ESI) m/z 540,2 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-8a-гидрокси-1,3-диметокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (4).

Метоксид натрия (25% в метаноле, 0,16 мл, 0,70 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-метил-(3S,4S,5R)-2-(4-бромфенил)-5,10,10-тригидрокси-6,8-диметокси-3-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[3,2-с]пиридин-4-карбоксилата (3, 130 мг, 0,23 ммоль) в метаноле (4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 40 мин и затем растворитель удаляли. Остаток разделяли между насыщенным водным хлоридом аммония и дихлорметаном. Органические фракции объединяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Выход: 126 мг, сырой продукт; MS (ESI) m/z 540,2 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (5).

К перемешиваемому раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8aR)-5a-(4-бромфенил)-8a-гидрокси-1,3-диметокси-8-оксо-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (126 мг, 0,23 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (0,13 мл, 2,33 ммоль) и затем триацетоксиборгидрид натрия (247 мг, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Медленно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (30 мл), полученную смесь разделяли между водой и дихлорметаном. Органические фракции объединяли, высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексаны=0-45%) с получением гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 74 мг, 58%; MS (ESI) m/z 542,1 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (6).

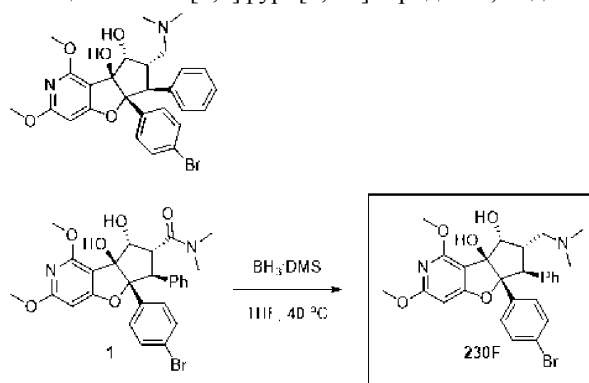
К раствору гас-метил-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (68 мг, 0,12 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и метаноле (2 мл) добавляли 2М раствор гидроксида лития (2 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли 1М соляной кислотой. Смесь экстрагировали водой и дихлорметаном. Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт использовали непосредственно для следующей стадии. Выход: 71 мг, сырой продукт; MS (ESI) m/z 530,2 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 229F).

К перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (71 мг, 0,13 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) при комнатной температуре добавляли НАТУ (54 мг, 0,14 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,04 мл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли диметиламин (раствор 2М в тетрагидрофуране) (0,2 мл, 0,40 ммоль) и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексаны=0-90%) с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (соед. № 229F) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 64 мг, 86%; MS (ESI) m/z 557,3 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,25-7,18 (м, 2H), 7,08-6,99 (м, 4H), 6,99-6,91 (м, 1H), 6,87 (дд, J=7,8, 1,4 Гц, 2H), 6,11 (с, 1H), 4,70 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,35 (д, J=13,5 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=13,5, 5,6 Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,76 (с, 3H).

Пример 230. *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(диметиламино)метил-1,3-диметокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (соед. № 230F)

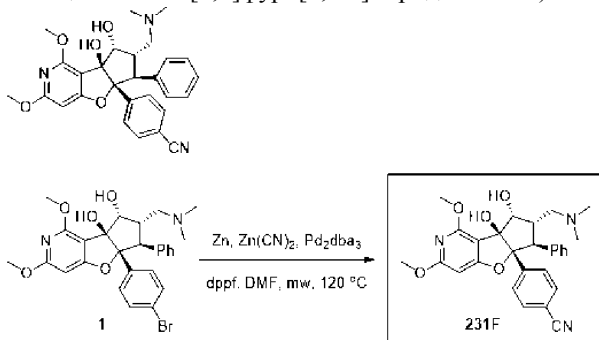


Синтез *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(диметиламино)метил-1,3-диметокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 230F).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,08 мл, 0,86 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *rac*-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-N,N-диметил-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (48 мг, 0,086 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 40°C. После охлаждения до комнатной температуры добавляли по каплям метанол (3 мл). Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали через ионообменную колонку Phenomenex Strata с получением *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(диметиламино)метил-1,3-диметокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 230F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 35 мг, 75%; MS (ESI) *m/z* 543,2 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,27-7,17 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 3H), 7,02-6,97 (м, 1H), 6,97-6,92 (м, 2H), 6,02 (с, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,41 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 3,66 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,55 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,19 (с, 6H), 1,94 (дд, J=12,4, 3,1 Гц, 1H), 1,24 (с, 1H).

Пример 231. 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 231F)



Синтез 4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 231F).

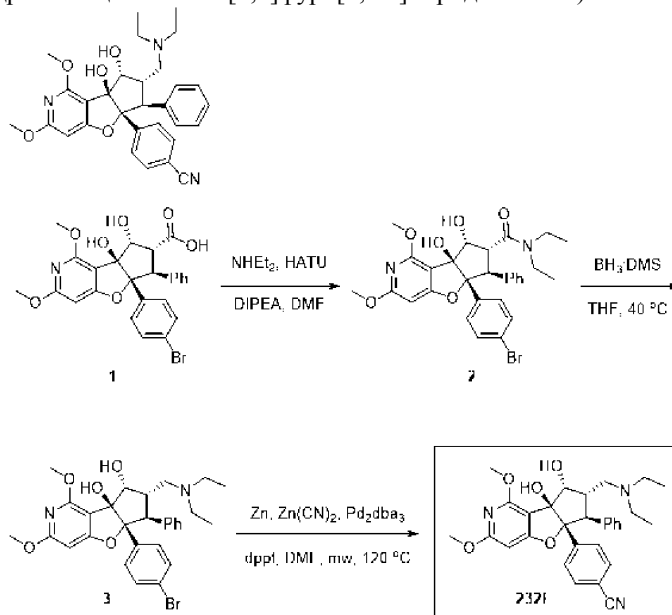
Смесь *rac*-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(диметиламино)метил-1,3-диметокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (30 мг, 0,055 ммоль), цианида цинка (20 мг, 0,17 ммоль) и порошка цинка (4 мг, 0,055 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,50 мл) и воде (0,05 мл) очищали аргоном в течение 5 мин. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (5 мг, 0,0055 ммоль) и dppf (6 мг, 0,011 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали ВЭЖХ с обратной фазой (C18, ацетонитрил/вода=15-35%) с получением *rac*-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диметиламино)метил)-8,8a-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-6,7,8,8a-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 11 мг, 41%; энантимеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IG (4,6×250) мм, 5 мкм] в CO₂/MeOH/TEA (60:40:0,2).

Пик 1 (соед. № 231F, 1,56 г), R_t=1,958 мин, э.и.: 99,74%, [α]_D -38,8° (с 0,25, CHCl₃); MS (ESI) *m/z* 488,20 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 7,49 (д, J=8,32 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,36 Гц, 2H), 7,08-7,04 (м, 2H), 7,00-6,95 (м, 3H), 6,04 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 5,03 (с ушир., 1H), 4,42 (д, J=3,8 Гц, 1H), 3,84 (с, 6H), 3,73 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,58-2,56 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,96 (д, J=10,7 Гц, 1H).

Пик 2 (1,55 г), $R_t=3,90$ мин, э.и.: 99,66%, $[\alpha]_D^{+34,5^\circ}$ (с 0,20, CHCl_3); MS (ESI) m/z 488,20 $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 7,49 (д, $J=8,48$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,48$ Гц, 2H), 7,08-7,04 (м, 2H), 7,00-6,95 (м, 3H), 6,04 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 5,03 (с ушир., 1H), 4,42 (д, $J=4,12$ Гц, 1H), 3,84 (с, 6H), 3,73 (д, $J=14,12$ Гц, 1H), 3,14-3,08 (м, 1H), 2,58-2,56 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,97 (д, $J=9,68$ Гц, 1H).

Пример 232. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диэтиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрил (соед. № 232F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-N,N-диэтил-8,8а-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2).

HATU (19 мг, 0,050 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-8,8а-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (25 мг, 0,047 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) при комнатной температуре. Через 2 мин добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,01 мл, 0,071 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляли диэтиламин (0,15 мл, 1,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Объединенные органические фракции высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и очищали хроматографией на колонке (силикагель, этилацетат/гексаны=0-90%) с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-N,N-диэтил-8,8а-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 30 мг, 10 0%; MS (ESI) m/z 585,4 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(диэтиламино)метил-1,3-диметокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (3).

Комплекс боран-диметилсульфид (0,05 мл, 0,51 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-N,N-диэтил-8,8а-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-5a,7,8,8а-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2, 30 мг, 0,051 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 40°C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли по каплям метанол (3 мл). Полученную прозрачную бесцветную реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали на ионообменной колонке Phenomenex Strata с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(диэтиламино)метил-1,3-диметокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (3) в форме твердого вещества светло-желтого цвета. Выход: 35 мг, 100%; MS (ESI) m/z 569,4 $[\text{M}+1]^+$.

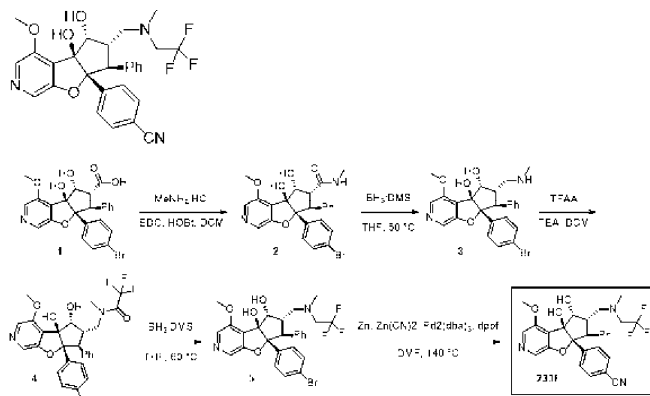
Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диэтиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5a-ил)бензонитрила (соед. № 232F).

Смесь гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-7-(диэтиламино)метил-1,3-диметокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диола (10 мг, 0,018 ммоль), цианида цинка (6 мг, 0,053 ммоль) и порошка цинка (1 мг, 0,018 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,50 мл) и воде (0,050 мл) очищали аргоном в течение 5 мин. Добавляли трис(добензилиден)ацетон)дипалладий(0) (2 мг, 0,0018 ммоль) и dppe (2 мг, 0,0035 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и очищали ВЭЖХ с обратной фазой (C18, ацетонитрил/вода=15-35%) с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(диэтиламино)

метил)-8,8а-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (Ссоед. № 232F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 4 мг, 44%; MS (ESI) m/z 516,3 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,95 (с, 1H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,15-6,94 (м, 5H), 6,11 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,33 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,65-4,56 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,86 (с, 3H), 3,80 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 3,52-3,42 (м, 2H), 3,19-3,08 (м, 2H), 2,71-2,62 (м, 1H), 1,19 (т, $J=7,1$ Гц, 6H).

Пример 233. 4-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aН-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрил (соед. № 233F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,65 г, 1,3 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли при 0°C 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,3 г, 1,9 ммоль), гидроксибензотриазол (0,26 г, 1,9 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,7 мл, 3,9 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Метиламин гидрохлорид (0,26 г, 3,9 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакцию массу разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г колонка RediSep) с использованием 30%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемую фракцию концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,6 г, 90%; MS (ESI) m/z 511,36 $[M+1]^+$, СВЭЖХ: 97,28%.

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метиламино)метил)-7-фенил-5,6,7,7а-тетрагидро-4bН-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2, 0,6 г, 1,2 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли при 0°C боран диметилсульфид (1,0 мл, 11,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0°C и затем нагревали при 80°C в течение 16 ч. Растворители концентрировали и полученное твердое вещество высушивали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метиламино)метил)-7-фенил-5,6,7,7а-тетрагидро-4bН-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,45 г, 77%; MS (ESI) m/z 496,37 $[M-1]^+$, СВЭЖХ: 93,46%.

Синтез гас-N-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида (4).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метиламино)метил)-7-фенил-5,6,7,7а-тетрагидро-4bН-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3, 0,8 г, 1,6 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) добавляли при 0°C трифторуксусный ангидрид (0,4 г, 1,9 ммоль) и триэтиламин (0,7 мл, 4,8 ммоль), перемешивали смесь в течение 5 мин и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г колонка RediSep) с использованием 30%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-N-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацетамида (4) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,4 г, 43%; MS (ESI) m/z 579,20 $[M+1]^+$, СВЭЖХ: 82,36%.

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил-(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-1-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4,5-диола (5).

К раствору гас-N-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилацет-амида (4, 0,2 г, 0,3 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) боран диметилсульфид (0,3 мл, 3,7 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C и затем нагревали при 90°C в течение 16 ч. Растворители концентрировали и полученное твердое вещество высушивали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил-(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (5) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 0,15 г, 77%; MS (ESI) m/z 579,2 [M+1]⁺, СВЭЖХ: 89,22%.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 233F).

К смеси гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил-(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (5, 0,15 г, 0,26 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) при комнатной температуре цианид цинка (182 мг, 1,55 ммоль) и цинк (3 мг, 0,05 ммоль) добавляли при комнатной температуре, смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (4,0 мг, 0,008 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (7,0 мг, 0,008 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой, осажденное твердое вещество фильтровали. Сырое твердое вещество очищали Combi-flash (12 г колонка RediSep) с использованием 30%-го этилацетата в гексанах в качестве элюента. Затем смесь подвергали обратной препаративной ВЭЖХ. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,10 г, 73%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IB (4,6×250) мм], используя н-гексан/EtOH (90/10) (об./об.) в качестве подвижной фазы.

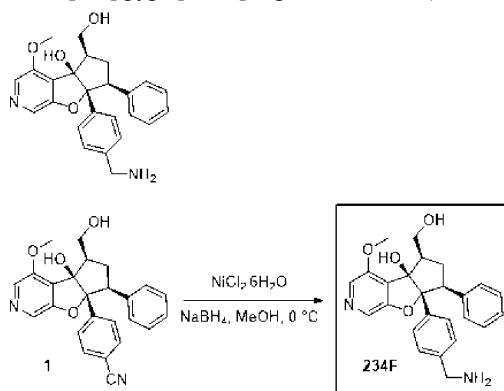
Пик 1 (21 мг), [α]_D -13,0° (с 0,2, CHCl₃), R_t=12,65 мин, э.и. >99%. MS (ESI) m/z 526,45 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,29%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-6,97 (м, 5H), 5,72 (с, 1H), 5,11 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,59 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,77 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,42-2,75 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,39 (д, J=11,0 Гц, 1H).

Пик 2 (соед. № 233F, 22 мг), [α]_D +14,5° (с 0,2, CHCl₃), R_t=17,019 мин, э.и. >99%. MS (ESI) m/z 526,42 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 99,42%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,39 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-6,97 (м, 5H), 5,71 (с, 1H), 5,11 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,50 (т, J=5,0 Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,77 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,42-2,73 (м, 4H), 2,46 (с, 3H), 2,39 (д, J=11,5 Гц, 1H).

Пример 234. гас-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-(аминометил)фенил)-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 234F)



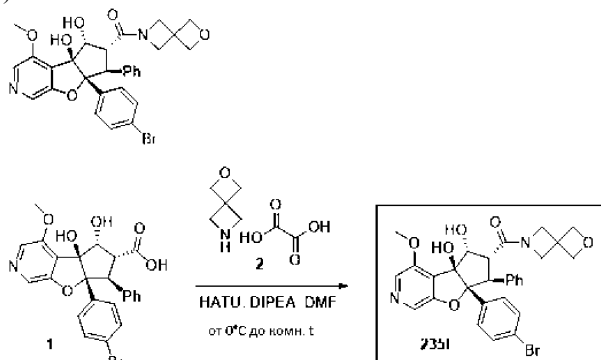
Синтез гас-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-(аминометил)фенил)-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 234F).

К раствору гас-4-((4bR,5R,7S,7aR)-4b-гидрокси-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (1, 0,050 г, 0,120 ммоль) в метаноле (1 мл) при 0°C добавляли гексагидрат хлорида никеля(II) (0,028 г, 0,12 ммоль), затем боргидрид натрия (0,0091 г, 0,24 ммоль) при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч

при комнатной температуре. После завершения реакцию массу гасили водой со льдом, экстрагировали этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой, и желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-(4bR,5R,7S,7aR)-7a-(4-(аминометил)фенил)-5-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 234F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,005 г, (рацемическая смесь) 10%; MS (ESI) m/z 419,29 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,16 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,09-7,02 (м, 5H), 7,00 (д, J=7,3 Гц, 2H), 5,23 (с, 1H), 4,59 (с ушир., 1H), 4,05-4,02 (дд, J=6,8, 10,8 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,88 (т, J=10,5 Гц, 1H), 3,58 (с, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,42 (д, J=14,9 Гц, 1H), 2,22 (м, 1H).

Пример 235. гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метанон (соед. № 235F)

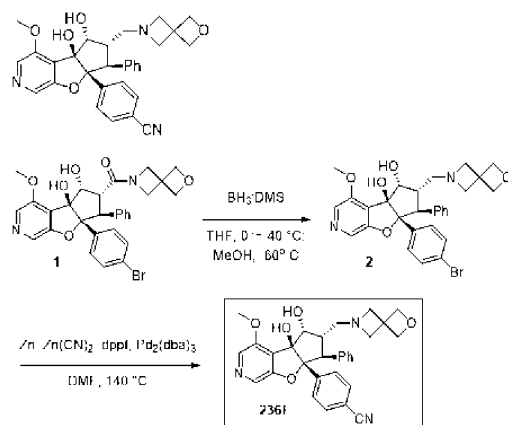


Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метанона (соед. № 235F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,0 г, 2,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл), HATU (2,29 г, 6,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (1,80 мл, 10,0 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан оксалат (2, 1,44 г, 5,0 ммоль), и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка Redis-Sep) с использованием 6%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метанона (соед. № 235F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,85 г, 73%; MS (ESI) m/z 579,25 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,08 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,04-7,01 (м, 4H), 6,97-6,90 (м, 3H), 5,68 (с, 1H), 5,16 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,77 (т, J=6, 8 Гц, 2H), 4,73-4,70 (м, 2H), 4,67 (д, J=5,4 Гц, 2H), 4,49 (д, J=8,9 Гц, 1H), 4,33 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,83-3,79 (дд, J=5,2 Гц, 13,9 Гц, 1H).

Пример 236. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 236F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-7а-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7а-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил) метанона (1, 0,89 г, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) боран диметилсульфид (0,23 мл, 3,0 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C и затем нагревали при 60°C в течение 4 ч. Растворители концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 7%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-7а-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7а-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,55 г, 64%; MS (ESI) m/z 565,72 $[M+1]^+$.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрила (соед. № 236F).

К смеси гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-7а-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7а-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,55 г, 0,97 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10,0 мл) при комнатной температуре цианид цинка (670 мг, 5,89 ммоль) и цинковую пыль (62 мг, 0,97 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (139 мг, 0,19 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (266 мг, 0,29 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 2,5 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,15 г, 30%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6×250) мм], используя н-гексан/EtOH=50/50 (об./об.) в качестве подвижной фазы.

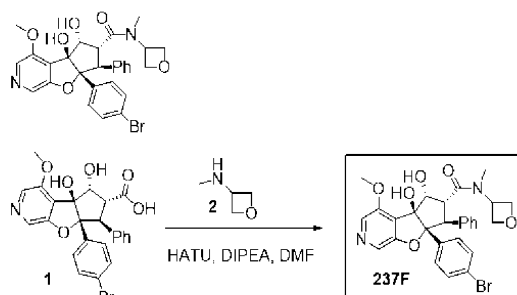
Пик 1 (соед. № 236F, 40 мг); $[\alpha]_D -99,1^\circ$ (с 0,29, CHCl_3), $R_t=5,661$ мин, э.и. 99,90%. MS (ESI) m/z 512,28 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,09-7,06 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 5,40 (ушир., 1H), 4,58 (д, $J=3,2$ Гц, 4H), 4,44 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,29 (с, 4H), 2,94 (с, 1H), 2,69-2,49 (м, 1H), 2,25-2,17 (м, 1H).

Пик 2 (34 мг); $[\alpha]_D +23,0^\circ$ (с 0,259, CHCl_3), $R_t=22,48$ мин, э.и. 99,30%. MS (ESI) m/z 512,24 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,03 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,09-7,06 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 5,39 (с, ушир., 1H), 4,60-4,56 (м, 4H), 4,44 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 3,29 (с, 4H), 2,94 (с, 1H), 2,69-2,50 (м, 1H), 2,25-2,17 (м, 1H).

Пример 237. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 237F)

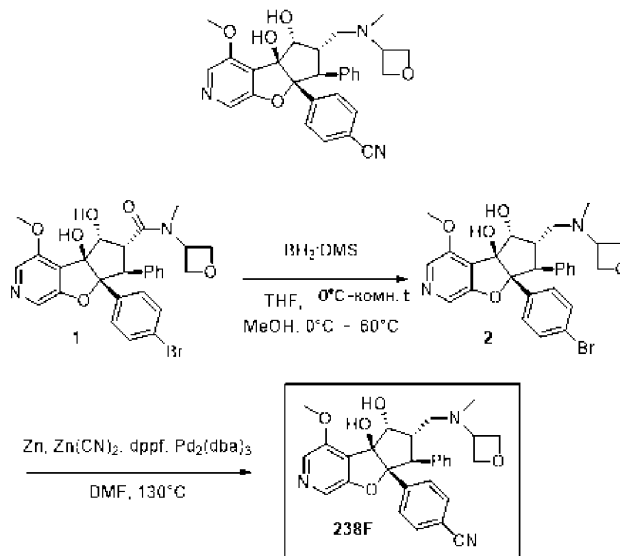


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 237F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,0 г, 2,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий гексафторфосфат (2,29 г, 6,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,80 мл, 10,0 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали смесь в течение 5 мин. Затем добавляли N-метилоксетан-3-амин (2, 1,44 г, 5,0 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 6%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 237F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,94 г, 83%; MS (ESI) m/z 567,25 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,22-7,20 (м, 2H), 7,12-7,07 (м, 2H), 7,04-7,01 (м, 2H), 6,96-6,86 (м, 3H), 5,71 (д, J=11,3 Гц, 1H), 5,24 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,09-5,06 (м, 1H), 4,97-4,75 (м, 2H), 4,63-4,53 (м, 3H), 4,36 (д, J=13,6 Гц, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,43 (с, 2H), 2,96 (с, 1H).

Пример 238. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил(оксетан-3-ил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 238F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил(оксетан-3-ил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-N-(оксетан-3-ил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 0,55 г, 0,97 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) боран диметилсульфид (0,18 мл, 1,94 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C и затем нагревали при 60°C в течение 4 ч. Растворители концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 0-7% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил(оксетан-3-ил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в

форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,16 г, 29%; MS (ESI) m/z 553,12 $[M+1]^+$.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-(оксетан-3-ил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 238F).

К смеси гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил-(оксетан-3-ил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,31 г, 0,56 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) при комнатной температуре добавляли цианид цинка (0,656 г, 5,61 ммоль) и цинк (0,003 г, 0,05 ммоль), смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,093 г, 0,168 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,154 г, 0,168 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 2,5 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 0-10% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Полученный продукт далее очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-(оксетан-3-ил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,036 г, 13%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [chiralpak IA (4,6×250) мм], используя н-гексан/EtOH=70/30 (об./об.) в качестве подвижной фазы.

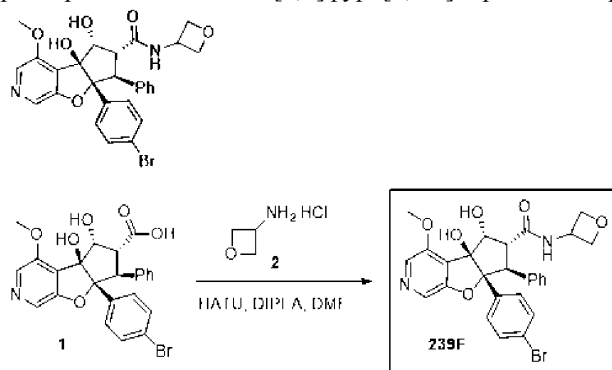
Пик 1 (9 мг); R_t =7,54, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 500,33 $[M+1]^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (д, J =8,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J =8,2 Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,0-6,98 (м, 3H), 5,76 (с, 1H), 5,22 (д, J =5,7 Гц, 1H), 4,50-4,45 (м, 3H), 4,43-4,36 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (д, J =14,1 Гц, 1H), 3,41 (т, J =5,92 Гц, 1H), 3,19 (с ушир., 1H), 2,56 (с ушир., 1H), 2,20 (с, 3H), 1,84 (д, J =11,6 Гц, 1H).

Пик 2 (соед. № 238F, 8 мг); R_t =11,54, э.и. >99%; MS (ESI) m/z 500,30 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (д, J =8,2 Гц, 2H), 7,38 (д, J =8,2 Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,0-6,98 (м, 3H), 5,76 (с, 1H), 5,22 (д, J =5,3 Гц, 1H), 4,48-4,42 (м, 3H), 4,40-4,36 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,80 (д, J =14,2 Гц, 1H), 3,41 (т, J =6,7 Гц, 1H), 3,19 (т, J =14,0 Гц, 1H), 2,56 (ушир., 1H), 2,20 (с, 3H), 1,84 (д, J =11,2 Гц, 1H).

Пример 239. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(оксетан-3-ил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 239F)



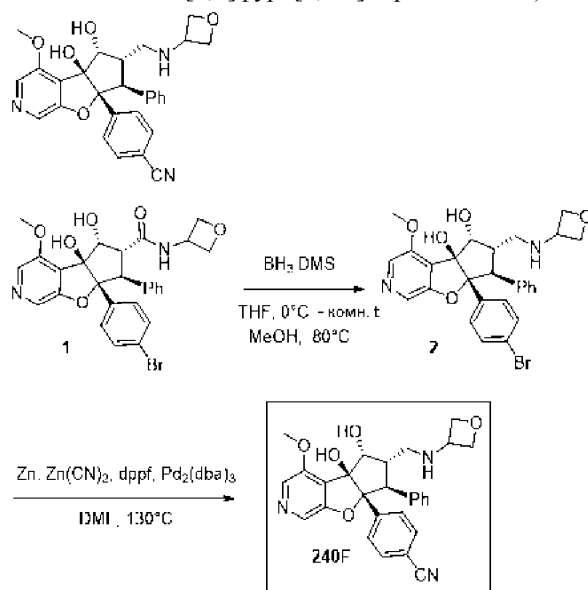
Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(оксетан-3-ил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 239F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,5 г, 3,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (3,43 г, 9,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,7 мл, 15,0 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали смесь в течение 5 мин. Затем добавляли оксетан-3-амин (2, 0,82 г, 7,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г колонка RediSep) с использованием 0-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Полученный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(оксетан-3-ил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 239F) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 1,1 г, 66%; MS (ESI) m/z 553,19 $[M+1]^+$, СВЭЖХ: 99,82%,

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,88 (д, J =6,2 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,23 (д, J =8,6 Гц, 2H),

7,07-6,94 (м, 7H), 5,67 (с, 1H), 5,14 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,71-4,64 (м, 4H), 4,42 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,34-4,31 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,84 (д, J=4,8 Гц, 1H).

Пример 240. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 240F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

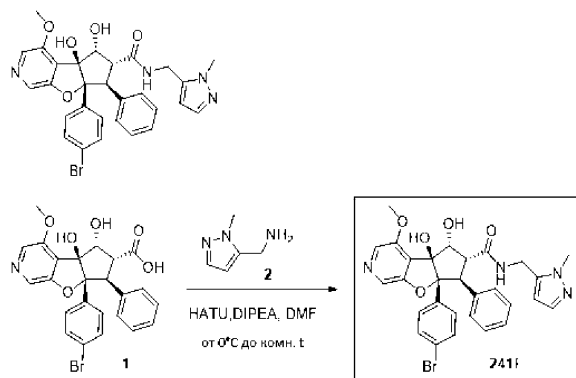
К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(оксетан-3-ил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 1,0 г, 1,8 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) боран диметилсульфид (0,5 мл, 5,4 ммоль) добавляли при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0°C и затем нагревали при 80°C в течение 6 ч. Растворители концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с элюированием градиентом 1-5% метанола в дихлорметане. Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 0,12 г, 12%; MS (ESI) m/z 539,37 [M+1]⁺, СВЭЖХ: 50,27%.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 240F).

К смеси гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,12 г, 0,2 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) при комнатной температуре цианид цинка (26 мг, 2,2 ммоль) и цинк (14 мг, 0,2 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (36,0 мг, 0,06 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (61,0 мг, 0,06 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакцию массу охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой, осажденное твердое вещество фильтровали. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г колонка RediSep) с использованием 30% этилацетат:гексаны в качестве элюента. Полученный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(оксетан-3-иламино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 240F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,02 г, 18%, MS (ESI) m/z 486,24 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 94,57%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,34 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,36 Гц, 2H), 7,05-6,94 (м, 5H), 5,69 (с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,59-4,52 (м, 3H), 4,29-4,22 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,80-3,70 (м, 2H), 3,06 (д, J=3,72 Гц, 1H), 2,53-1,78 (м, 2H), 1,78 (с, 1H).

Пример 241. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 241F)

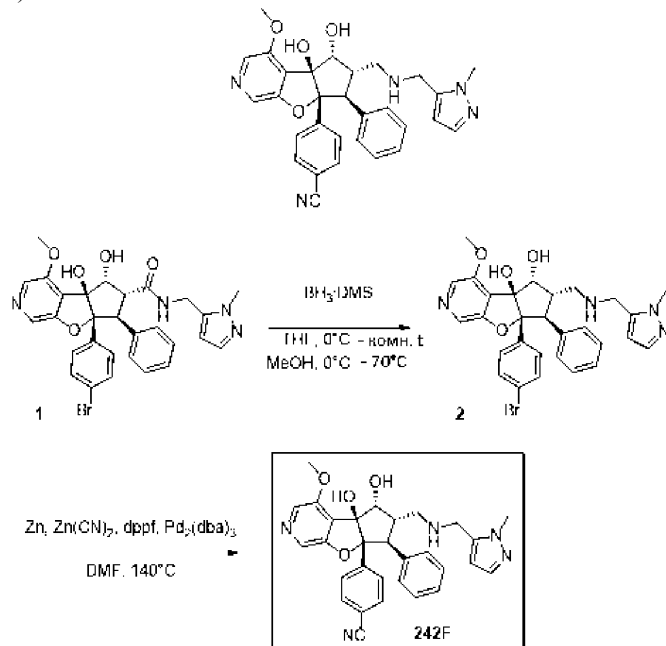


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбокс-амида (соед. № 241F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,00 г, 2,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) при 0°C добавляли HATU (1,14 г, 3,01 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,04 мл, 6,02 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин, (1-метил-1H-пиразол-5-ил)гексаметилентетрамин (2, 0,27 мл, 3,01 ммоль) добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 241F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,85 г, 83%; MS (ESI) m/z 591,41 [M+1]⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,62 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,24 (д, J=9,0 Гц, 3H), 7,10-7,04 (м, 4H), 7,01-6,96 (м, 3H), 6,06 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 5,27 (с ушир., 1H), 4,63 (д, J=4, 4 Гц, 1H), 4,40 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,35-4,21 (м, 2H), 3,97 (д, J=4,6 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,61 (с, 3H).

Пример 242. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 242F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбокс-амида (1, 0,85 г, 1,43 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C комплекс боран-диметил суль-

фид (1,36 мл, 14,37 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали через слой силикагеля (100-200 меш) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,65 г, 72%; MS (ESI) m/z 577,28 $[M+1]^+$.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 242F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,65 г, 1,12 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (1,3 г, 11,2 ммоль) и цинковую пыль (0,0085 г, 0,131 ммоль) добавляли при комнатной температуре, и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,012 г, 0,021 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,693 г, 0,6 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 8 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 242F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,59 г, (рацемическая смесь) 54%; энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ [Chiralpak IA (4,6×250) мм, 5 мкм] в гексан/этанол=40/60 (об./об.).

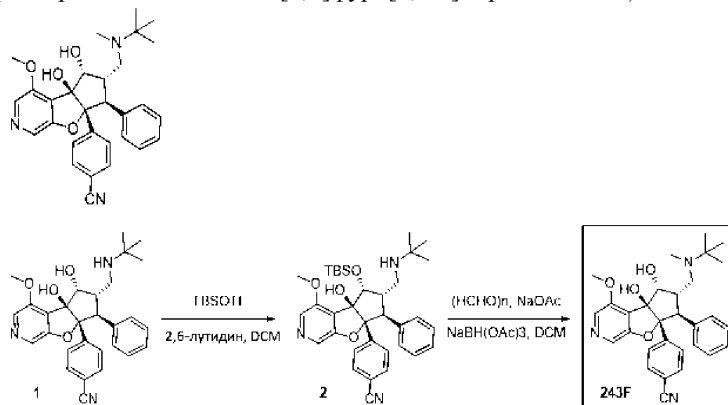
Пик 1 (70 мг), $[\alpha]_D +24,2^\circ$ (с 0,252, CHCl_3), $R_t=5,47$ мин, э.и.: 99,60%; MS (ESI) m/z 524,28 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,52$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,25 (с ушир., 1H), 7,05-7,03 (м, 2H), 6,98-6,92 (м, 4H), 6,09 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,29 (с ушир., 1H), 4,55 (с, 1H), 3,88 (с, 4H), 3,84-3,69 (м, 7H). 3,17 (с ушир., 1H).

Пик 2 (64 мг), $[\alpha]_D -21,0^\circ$ (с 0,27, CHCl_3), $R_t=10,36$ мин, э.и.: 99,52%; MS (ESI) m/z 524,28 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,53-7,48 (м, 2H), 7,36 (д, $J=7,56$ Гц, 2H), 7,25 (с ушир., 1H), 7,05-7,03 (м, 2H), 6,98 (с ушир., 4H), 6,09 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,28 (с ушир., 1H), 4,55 (с, 1H), 3,89 (с, 4H), 3,80-3,69 (м, 7H). 3,17 (с ушир., 1H).

Пример 243. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((трет-бутил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 243F)



Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((трет-бутиламино)метил)-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (2).

К раствору гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((трет-бутиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (1, 0,41 г, 0,84 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли 2,6-диметилпиридин (0,24 мл, 2,10 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (0,30 мл, 1,26 ммоль), реакцию смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию проверяли TLC. После завершения сырую реакцию смесь использовали как таковую для следующей стадии.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((трет-бутил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил) бензонитрила (соед. №- 243F).

К раствору гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(трет-бутиламино)метил)-5-(трет-бутилдиметилсилил)окси)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (2) (полученного на предыдущей стадии) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли п-формальдегид (0,100 г, 3,36 ммоль), ацетат натрия (0,68 г, 0,84 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (0,711 г, 3,36 ммоль), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой, нейтрализовали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали 10%-м метанолом в дихлорметане. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с использованием силикагеля (100-200 меш) и 0-6% 7М метанольного раствора аммиака в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((трет-бутил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,230 г, 55%; MS (ESI) m/z 500,52 [M+1]⁺. Энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ [Chiralpak IC (4,6×250) мм, 5 мкм], 0,1% ТЕА в н-гексан/РА=70/30 (об./об.).

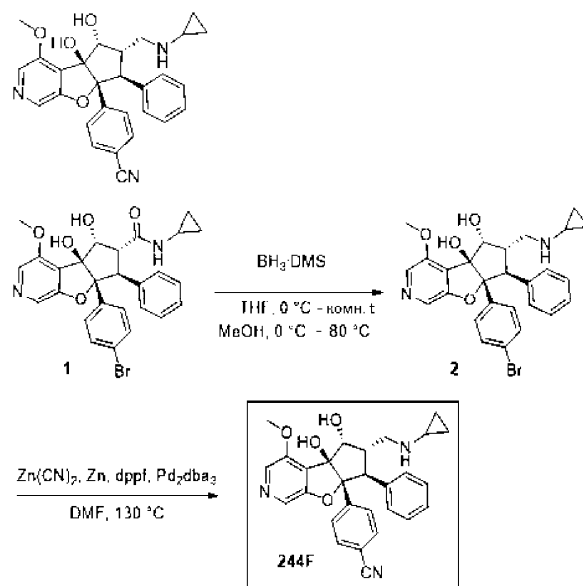
Пик 1 (50 мг), $[\alpha]_D +33,2^\circ$ (с 0,28, CHCl₃), $R_t=7,94$ мин, э.и.: 99,88%; MS (ESI) m/z 500,37 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08-7,05 (м, 2H), 7,02-6,96 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 5,32 (с ушир., 1H), 4,50 (с, 1H), 3,93 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,13 (с ушир., 1H), 2,73 (с ушир., 1H), 2,25-2,19 (м, 3H), 1,25-1,22 (м, 1H), 0,94 (с, 9H).

Пик 2 (соед. № 243F, 52 мг) $[\alpha]_D -35,2^\circ$ (с 0,25, CHCl₃), $R_t=14,67$ мин, э.и.: 99,74%; MS (ESI) m/z 500,40 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,44 Гц, 2H), 7,08-7,05 (м, 2H), 7,02-6,98 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 5,32 (с ушир., 1H), 4,50 (с, 1H), 3,93 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,13 (с ушир., 1H), 2,73 (с ушир., 1H), 2,25-2,19 (м, 3H), 1,25-1,22 (м, 1H), 0,94 (с, 9H).

Пример 244. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(циклопропиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 244F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(циклопропиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

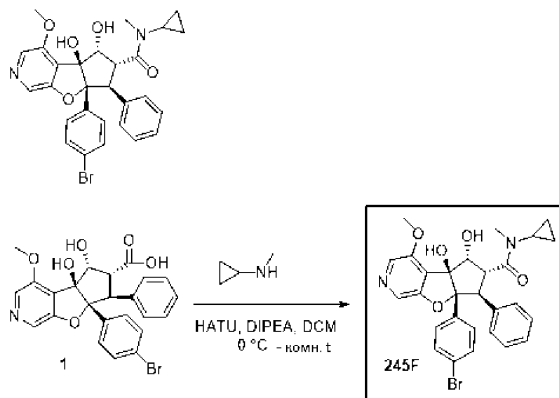
К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-циклопропил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 1,20 г, 22,3 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (25 мл) при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (2,1 мл, 22,3 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 18 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля (100-200 меш) с элюированием соединения 5%-м метанолом в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(циклопропиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,8 г, 68%; MS (ESI) 523,34 m/z [M+1]⁺.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(циклопропиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 244F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(циклопропиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,3 г, 0,57 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) цианид цинка (0,40 г, 3,4 ммоль) и цинковую пыль (0,0044 г, 0,068 ммоль) добавляли при комнатной температуре, реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,0063 г, 0,011 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,015 г, 0,017 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 130°C в течение 25 мин. После завершения реакцию массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Полученный продукт повторно очищали ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(циклопропил-амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 244F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,004 г, 14%; MS (ESI) m/z 470,35 [M+1]⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,50 (д, J=8, 0 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,09 (т, J=6,96 Гц, 2H), 7,01-6,98 (м, 3H), 5,70 (с, 1H), 5,27 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,51 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,78 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,14 (с ушир., 1H), 2,74 (с ушир., 1H), 2,69-2,59 (м, 2H), 2,10 (с ушир., 1H), 0,38 (с ушир., 2H), 0,25 (с ушир., 2H).

Пример 245. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-циклопропил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 245F)

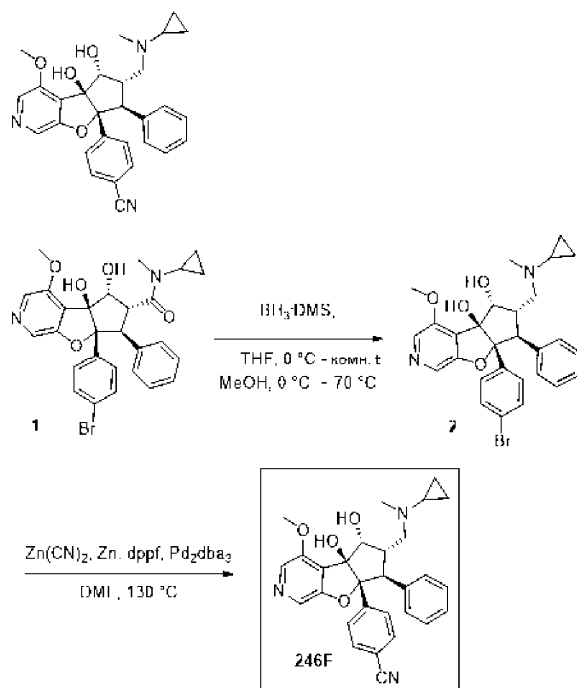


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-циклопропил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 245F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,5 г, 3,02 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (1,71 г, 4,52 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (3,2 мл, 18,4 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. N-метилциклопропанамин (0,97 г, 9,0 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-циклопропил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 245F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,3 г, 78%; MS (ESI) m/z 551,25 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,28 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,06-6,95 (м, 5H), 6,80 (д, J=7,2 Гц, 2H), 5,73 (с, 1H), 5,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,94 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,46 (дд, J=13,7, 4,7 Гц, 1H), 4,31 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,35 (с ушир., 1H), 3,20 (с ушир., 1H), 3,02 (с, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,33-1,23 (м, 2H).

Пример 246. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((циклопропил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 246F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-((циклопропил (метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

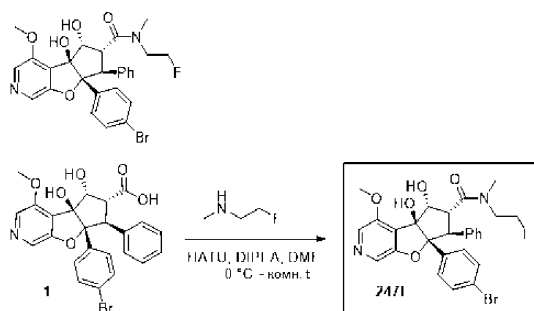
К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-циклопропил-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 1,20 г, 2,17 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °С комплекс боран-диметилсульфид (2,06 мл, 21,7 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0 °С и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш), элюируя соединение 5%-м метанолом в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-((циклопропил(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,8 г, 64%; MS (ESI) 538,38 m/z [M+1]⁺.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((циклопропил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 246F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-((циклопропил(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,5 г, 0,93 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) цианид цинка (0,53 г, 4,6 ммоль) и цинковую пыль (0,0071 г, 0,12 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,010 г, 0,019 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,026 г, 0,028 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 130 °С в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((циклопропил(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 246F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,08 г, 17%; MS (ESI) m/z 484,34 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,36 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (т, J=14,8 Гц, 2H), 7,01 (д, J=6,4 Гц, 3H), 5,72 (с, 1H), 5,07 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,43-4,41 (т, J=5,5 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,80 (д, J=14,1 Гц, 1H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,83 (т, J=12,2 Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,27 (д, J=10,4 Гц, 1H), 1,62 (м, 1H), 0,49-0,36 (м, 4H).

Пример 247. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2-фторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 247F)

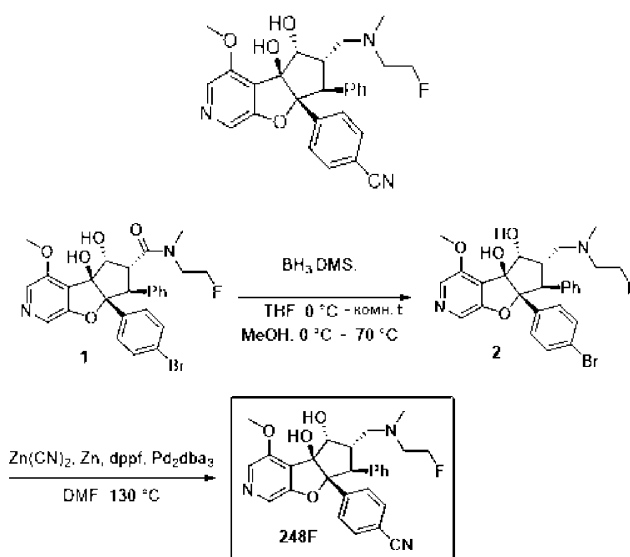


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2-фторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 247F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,50 г, 3,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) при 0 °C добавляли HATU (1,71 г, 4,51 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,66 мл, 9,03 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. 2-Фтор-N-метилэтан-1-амин (1a, 0,510 г, 4,51 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли холодной водой. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2-фторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 247F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,15 г, 69%; MS (ESI) m/z 557,41 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,21 (д, J=7,9 Гц, 2H), 7,08-7,01 (м, 4H), 6,98-6,89 (м, 3H), 5,73 (д, J=16,5 Гц, 1H), 5,15 (дд, J=5,5, 17,4 Гц, 1H), 4,85-4,65 (м, 2H), 4,52-4,41 (м, 2H), 4,25-4,15 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,57-3,52 (м, 2H), 3,35 (с, 2H), 2,80 (с, 1H).

Пример 248. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-фторэтил)(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 248F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-фторэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2-фторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 1,15 г, 2,06 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °C комплекс боран-диметилсульфид (1,56 г, 20,63 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0 °C и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 5%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-фторэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,60 г, (сырой продукт), MS (ESI) m/z 543,25 [M+1]⁺.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-фторэтил)(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-

фенил-4b,5, 6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 248F).

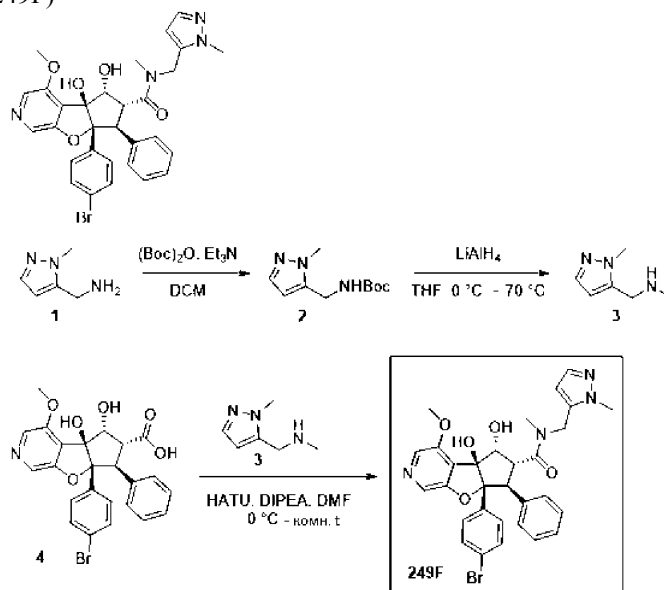
К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-фторэтил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 1,20 г, 2,20 ммоль) в N,N-диметилформамиде (24 мл) цианид цинка (1,56 г, 13,24 ммоль) и цинковую пыль (0,017 г, 0,264 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,032 г, 0,044 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,060 г, 0,066 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-фторэтил)(метил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,180 г, 18%; MS (ESI) m/z 490,52 [M+1]⁺; энантимеры разделяли хиральной SFC [chiralpak ID (4,6×250) мм, 5 мкм], CO₂/0,1% TEA в EtOH 80/20 об./об.

Пик 1 (40 мг), [α]_D -17,3° (с 0,25, CHCl₃), R_t=4,970 мин, э.и. 99,54%: MS (ESI) m/z 490,24 [M+1]⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,44 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,40 Гц, 2H), 7,09-6,97 (м, 5H), 5,73 (с, 1H), 5,06 (д, J=4,96 Гц, 1H), 4,57 (с ушир., 1H), 4,50 (с ушир., 1H), 4,45 (с ушир., 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (д, J=13,92 Гц, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 2,85-2,78 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,18-2,12 (м, 1H).

Пик 2 (соед. № 248F, 57 мг), [α]_D +18,6° (с 0,276, CHCl₃), R_t=5,948 мин, э.и.: 95,18% MS (ESI) m/z 490,31 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-6,97 (м, 5H), 5,73 (с, 1H), 5,06 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,57 (с ушир., 1H), 4,50 (с ушир., 1H), 4,45 (с ушир., 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 2,85-2,78 (м, 1H), 2,67-2,55 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,19-2,16 (м, 1H).

Пример 249. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 249F)



Синтез трет-бутил-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамата (2).

К раствору (1-метил-1H-пиразол-5-ил)гексаметиленetetрамина (1, 0,5 г, 4,5 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и триэтиламина (0,627 мл, 4,5 ммоль) при 0°C ди-трет-бутилбикарбонат (0,982 г, 4,5 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и полученный сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 30%-го этилацетата в гексане в качестве элюента. Объединенные чистые фракции концентрировали с получением трет-бутил-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамата (2) в форме бесцветной жидкости. Выход: 0,61 г, 67%; MS (ESI) m/z 212,31 [M+1]⁺.

Синтез N-метил-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)гексаметиленetetрамина (3).

К раствору соединения трет-бутил-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)карбамата (2, 0,6 г, 2,84 ммоль) в тетрагидрофуране при 0°C добавляли по каплям литий-алюминийгидрид (11,36 мл, 11,36 ммоль, 1M в THF) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили медленным добавлением водного раствора гидроксида натрия в течение 15-20 мин. Полученную

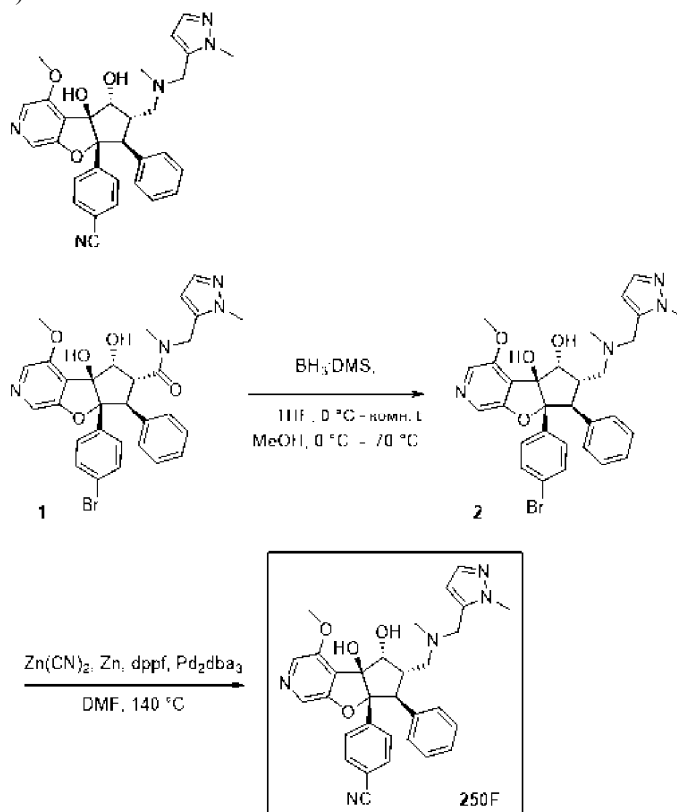
суспензию разбавляли этилацетатом и фильтровали через целит. Полученный фильтрат высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали для получения чистого N-метил-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)гексаметилентетрамина (3). Выход 0,305 г, 85,9%.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-1H-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 249F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (4, 1,00 г, 2,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 0°C добавляли HATU (2,29 г, 6,03 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,81 г, 14,0 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. N-метил-1-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)гексаметилентетрамин (3, 1,24 г, 10,06 ммоль) затем добавляли при той же температуре и затем реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разбавляли холодной водой для получения твердого вещества. Полученное твердое вещество фильтровали, высушивали и растирали с пентаном с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 249F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,90 г, 74%; MS (ESI) m/z 605,26 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,11 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,05-6,93 (м, 5H), 6,21 (с, 1H), 5,70 (с, 1H), 5,23 (с ушпр., 1H), 4,78 (т, J=4,8 Гц, 1H), 4,60 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,49-4,41 (м, 2H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,56 (с, 3H), 3,20 (с, 3H).

Пример 250. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 250F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-N-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (1, 1,20 г, 1,98 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (2,7 мл, 29,8 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили метанолом (40 мл) при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с помощью 2%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с полу-

чением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2). Выход: 0,75 г, 64%; MS (ESI) m/z 589,51 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 250F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,75 г, 1,27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (1,48 г, 12,7 ммоль) и цинковую пыль (0,009 г, 0,131 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,014 г, 0,025 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0,044 г, 0,038 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 8 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 6%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,28 г, 41%; энантиомеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak ID (4,6×250) мм, 5 мкм] в CO₂/0,1% TEA в EtOH=(60/40).

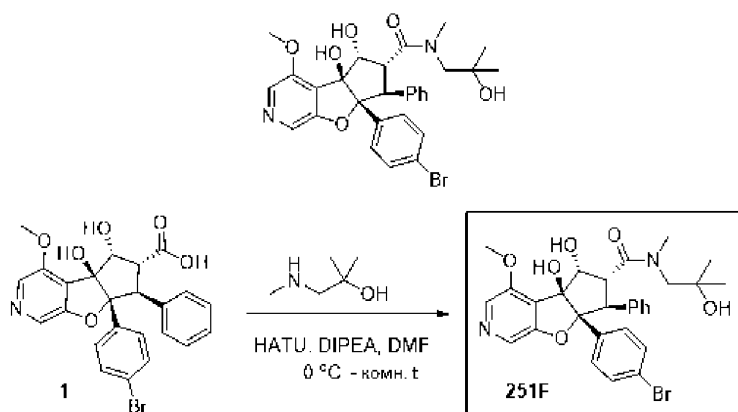
Пик 1 (соед. № 250F, 83 мг), $[\alpha]_D -46,0^\circ$ (с 0,25, CHCl₃), $R_t=2,15$ мин, э.и. 99,76%; MS (ESI) m/z 538,36 $[M+1]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,04 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,07-7,03 (м, 2H), 6,99-6,96 (м, 3H), 6,11 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,10 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,52 (с ушир., 1H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,78 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,62 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,43 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,17 (с ушир., 1H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,14 (д, J=11,2 Гц, 1H);

Пик 2 (94 мг), $[\alpha]_D +39,0^\circ$ (с 0,309, CHCl₃), $R_t=2,59$ мин, э.и. 98,04%; MS (ESI) m/z 538,36 $[M+1]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,04 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,30 (с, 1H), 7,07-7,03 (м, 2H), 6,99-6,96 (м, 3H), 6,11 (с, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,10 (д, J=4,40 Гц, 1H), 4,52 (с ушир., 1H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,78 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,63 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,43 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,18 (с ушир., 1H), 2,73-2,66 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,14 (д, J=11,2 Гц, 1H).

Пример 251. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 251F)



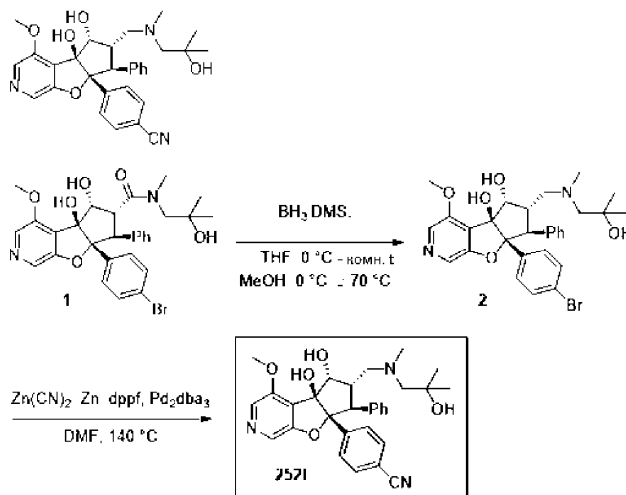
Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбокс-амида (соед. № 251F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,50 г, 3,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) при 0°C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (1,71 г, 4,51 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,66 мл, 9,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. 2-Метил-1-(метиламино)пропан-2-ол (1,550 г, 15,05 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разбавляли холодной водой. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-метокси-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-

тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 251F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,315 г, 82%; MS (ESI) m/z 583,38 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,22 (д, $J=8,44$ Гц, 2H), 7,14-6,91 (м, 7H), 5,09-4,96 (м, 1H), 4,79 (с ушир., 1H), 4,59-4,40 (м, 2H), 4,22 (дд, $J=4,84, 13,48$ Гц, 1H), 3,88 (с ушир., 4H), 3,40 (с, 3H), 3,12 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 2,82 (с, 1H), 0,99 (с, 3H), 0,93 (с, 3H).

Пример 252. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 252F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 1,2 г, 2,05 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (2,34 г, 30,85 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,0 г, (сырой продукт), MS (ESI) m/z 569,46 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 252F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 1,0 г, 1,75 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (1,23 г, 10,53 ммоль) и цинковую пыль (0,057 г, 0,875 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,097 г, 0,175 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,080 г, 0,087 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и реакцию смесь нагревали при 140°C в течение 7 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)(метил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,273 г, 30%; MS (ESI) m/z 516,53 $[M+1]^+$. Энантиомеры разделяли хиральной SFC [chiralpak IG (4,6x250) мм, 5 мкм], $\text{CO}_2/0,1\%$ TEA в MeOH (60/40).

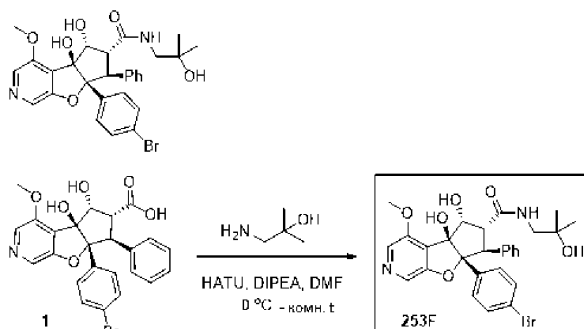
Пик 1 (88 мг), $[\alpha]_D -34,4^\circ$ (с 0,45, CHCl_3), $R_t=1,929$ мин, э.и.: 99,92% MS (ESI) m/z 490,24 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8, 3$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,08-6,98 (м, 5H), 5,72 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,61 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,29 (с ушир., 1H), 2,20 (с, 2H), 1,13 (с, 3H), 1,02 (с, 3H).

Пик 2 (соед. № 252F, 95 мг), $[\alpha]_D +32,0^\circ$ (с 0,30, CHCl_3), $R_t=3,157$ мин, э.и.: 98,9% MS (ESI) m/z 516,53 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 7,09-6,97 (м, 5H), 5,72 (с, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,61 (с ушир., 2H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,22-3,20 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,29 (с ушир., 1H), 2,20 (с, 2H), 1,13 (с, 3H), 1,02 (с, 3H).

Пример 253. *гас*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 253F)

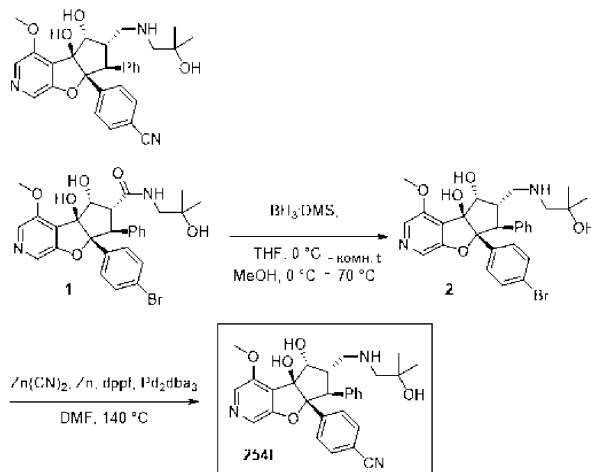


Синтез *гас*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 253F).

К раствору *гас*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,50 г, 3,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (30 мл) при 0 °C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (1,71 г, 4,51 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,16 г, 9,03 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. 1-Амино-2-метилпропан-2-ол (0,804 г, 9,03 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную массу разбавляли холодной водой. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением *гас*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 253F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,80 г, 46%; MS (ESI) m/z 569,23 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,23 (с ушир., 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,23 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,10 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,05-6,99 (м, 5H), 5,67 (с, 1H), 5,03 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,57 (с ушир., 1H), 4,43 (с, 1H), 4,33 (д, $J=14,16$ Гц, 1H), 4,10-4,06 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 2,99 (д, $J=5,88$ Гц, 2H), 0,98 (с, 3H), 0,93 (с, 3H).

Пример 254. 4-((4bS,5R,6S,7S, 7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 254F)



Синтез *гас*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору *гас*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 0,7 г, 1,22 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (14 мл) при 0 °C комплекс боран-диметилсульфид (0,933 г, 12,29 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили метанолом при 0 °C и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля

(100-200 меш) с элюированием соединения 5%-м метанолом в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,559 г, 82%; MS (ESI) m/z 555,47 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-4b,5, 6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 254F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,55 г, 0,99 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,175 г, 1,48 ммоль) и цинковую пыль (0,0064 г, 0,099 ммоль) добавляли при комнатной температуре, реакционную смесь дегазировали аргонном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,072 г, 0,099 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,027 г, 0,029 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 3-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-6-(((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,250 г, 51%; MS (ESI) m/z 502,29 $[M+1]^+$.

Энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ [Chiralpak IA (4,6×250) мм, 5 мкм] в 0,1% ТЕА в Н-гексан/ЕtОН=85/15 (об./об.).

Пик 1 (соед. № 254F, 40 мг), $[\alpha]_D +5,20^\circ$ (с 0,257, CHCl_3), $R_t=13,139$ мин, э.и.: 99,88%; MS (ESI) m/z 502,28 $[M+1]^+$,

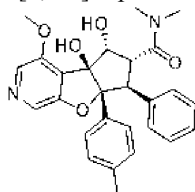
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,07-6,95 (м, 5H), 5,68 (с, 1H), 5,48 (с ушир., 1H), 4,55 (д, $J=3,76$ Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,82 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,18 (с ушир., 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 2,55 (с ушир., 2H), 2,41 (с, 1H), 2,30 (с, 1H), 1,05 (с, 6H).

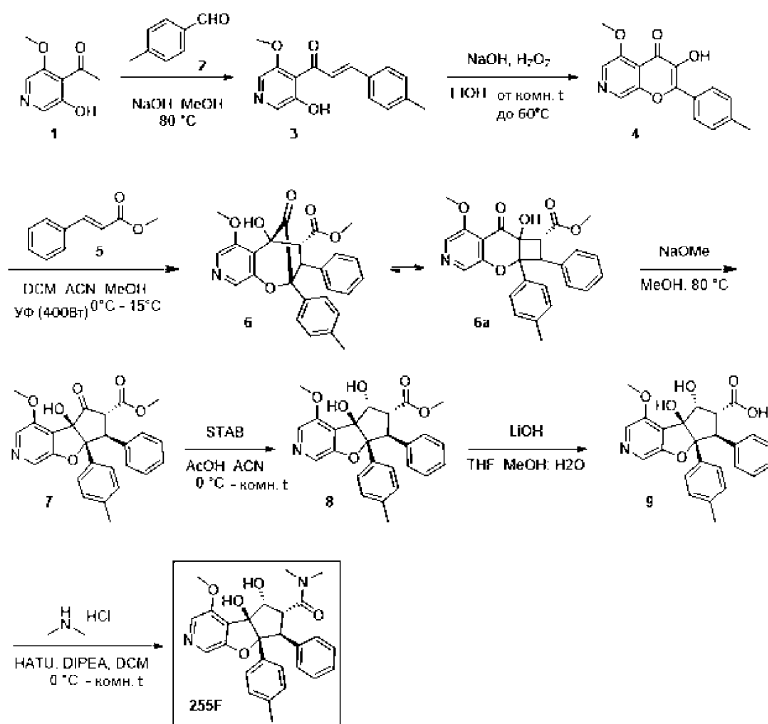
Пик 2 (30 мг), $[\alpha]_D -9,2^\circ$ (с 0,23, CHCl_3), $R_t=27,70$ мин, э.и.: 99,16%;

MS (ESI) m/z 502,28 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,40$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,07-6,98 (м, 5H), 5,68 (с, 1H), 5,48 (с ушир., 1H), 4,55 (с ушир., 1H), 4,18 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,82 (д, $J=14,28$ Гц, 1H), 3,17 (с ушир., 1H), 2,73-2,68 (м, 1H), 2,55 (с ушир., 2H), 2,43 (с ушир., 1H), 2,30 (с, 1H), 1,05 (с, 6H).

Пример 255. гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-7a-(п-толил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. № 255F)





Синтез (Е)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)-3-(*p*-толил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)этан-1-она (1, 10,0 г, 59,8 ммоль) в метаноле (250 мл) добавляли гидроксид натрия (7,1 г, 179,6 ммоль) с последующим добавлением 4-метилбенальдегида (2, 7,1 г, 59,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл), осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом для получения сырого продукта. Сырой продукт растирали с пентаном и высушивали под вакуумом с получением (Е)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)-3-(*p*-толил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 16,0 г, 99%; MS (ESI) m/z 270,12 $[M+1]^+$.

Синтез 3-гидрокси-5-метокси-2-(*p*-толил)-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4).

К раствору (Е)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)-3-(*p*-толил)проп-2-ен-1-она (3, 16,0 г, 59,4 ммоль) в этаноле (480 мл) при 0 °С добавляли гидроксид натрия (2,8 г, 71,3 ммоль) с последующим добавлением 30%-й водного раствора пероксида водорода (47,1 мл, 416,2 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при 60 °С. После завершения реакцию смесь охлаждали и нейтрализовали до pH ~7 добавлением 6М хлорида водорода. Затем фильтровали и высушивали. Полученное твердое вещество растирали с этанолом, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 3-гидрокси-5-метокси-2-(*p*-толил)-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 3,8 г, 23,0%; MS (ESI) m/z 284,32 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(3S,4S,5)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2-(*p*-толил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6).

Раствор 3-гидрокси-5-метокси-2-(*p*-толил)-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4, 3,80 г, 13,5 ммоль) и метилциннамата (5, 21,93 г, 135,2 ммоль) в дихлорметане (300 мл), ацетонитриле (150 мл) и метаноле (150 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 12 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали силикагелем (100-200 меш), используя этилацетат в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(3S,4S,5)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2-(*p*-толил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6) в форме твердого вещества желто-коричневого цвета. Выход: 5,0 г, сырой продукт. MS (ESI) m/z 446,46 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-7a-(*p*-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7).

Сырое соединение гас-метил-[3S,4S,5R)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2-(*p*-толил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилат (6, 5,0 г) суспендировали в метаноле (50 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (24 мл). Реакционную смесь нагревали при 80 °С в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой остаток разбавляли водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-7a-(*p*-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-

5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 4,5 г, сырой продукт. MS (ESI) m/z 446,46 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(п-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8).

К раствору гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-7a-(п-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7, 4,50 г, 10,11 ммоль) в ацетонитриле (45 мл) при 0°C добавляли триацетоксиборгидрид натрия (21,93 г, 101,1 ммоль) и уксусную кислоту (5 мл, 101,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюентов. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(п-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 2,5 г, 55,3%; MS (ESI) m/z 448,43 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(п-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9).

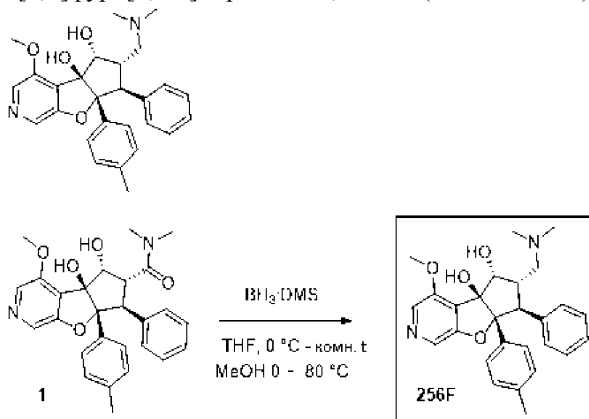
К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(п-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8, 2,50 г, 5,59 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (2:1:1, 50 мл) добавляли гидроксид лития (1,34 г, 55,9 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1М соляной кислотой до pH ~2-3. Полученный осадок фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(п-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 2,0 г, 83%; MS (ESI) m/z 434,26 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-7a-(п-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 255F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(п-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9, 0,5 г, 1,15 ммоль) в дихлорметане (15 мл) при 0°C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-б]пиридин-3-оксид гексафторфосфат, (1,31 г, 3,77 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,23 мл, 6,90 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламин гидрохлорид (0,470 г, 5,77 ммоль) добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали ледяной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-7a-(п-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 255F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,5 г, 94%; MS (ESI) m/z 461,29 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,02-6,91 (м, 5H), 6,88-6,83 (м, 4H), 5,52 (с, 1H), 5,01 (д, $J=5,08$ Гц, 1H), 4,78 (т, $J=5,32$ Гц, 1H), 4,33 (д, $J=13,44$ Гц, 1H), 4,14 (дд, $J=5,56$ Гц, $J=13,48$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,26 (с, 3H), 2,76 (с, 3H), 2,11 (с, 3H).

Пример 256. (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-7-фенил-7a-(п-толил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. № 256F)



Синтез (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-7-фенил-7a-(п-толил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 256F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-7a-(п-толил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 0,6 г, 1,3 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (1,48 мл, 19,5 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали силикагелем (100-200 меш) с элюированием соединения 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(диметиламино)метил-4-метокси-7-фенил-7a-(п-толил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,330 г. Энантимеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IG (4,6×150) мм, 5 мкм] в CO₂/0,1% TEA в EtOH=(60/40).

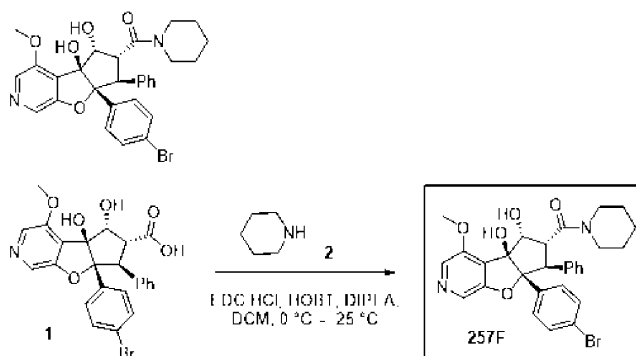
Пик 1 (соед. № 256F, 86 мг), $[\alpha]_D -32,0^\circ$ (с 0,51, CHCl₃), $R_t=3,302$ мин, э.и.: 99,86%; MS (ESI) m/z 447,28 [M+1]⁺,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,07-7,03 (м, 4H), 6,99-6,93 (м, 3H), 6,84 (д, J=7,76 Гц, 2H), 5,46 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,65 (д, J=73,84 Гц, 1H), 3,17-3,06 (м, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,18 (с, 6H), 2,10 (с, 3H), 1,92 (д, J=71,92 Гц, 1H);

пик 2 (87 мг), $[\alpha]_D +35,2^\circ$ (с 0,269, CHCl₃), $R_t=4,149$ мин, э.и.: 99,90%; MS (ESI) m/z 447,28 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,00 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,07-7,03 (м, 4H), 6,99-6,93 (м, 3H), 6,84 (д, J=7,76 Гц, 2H), 5,46 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,65 (д, J=73,84 Гц, 1H), 3,17-3,06 (м, 1H), 2,55 (с, 1H), 2,18 (с, 6H), 2,10 (с, 3H), 1,92 (д, J=71,92 Гц, 1H).

Пример 257. гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанон (соед. № 257F)

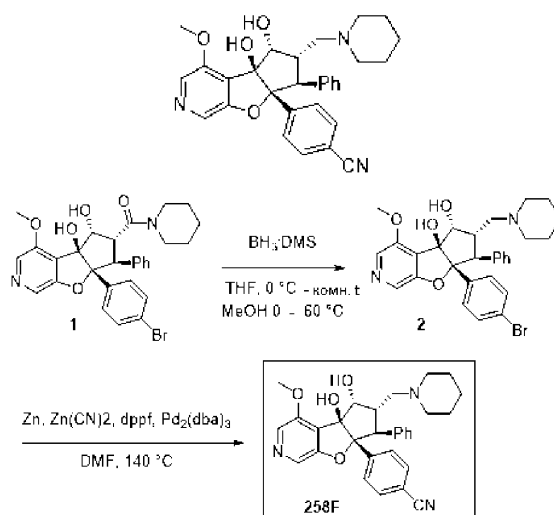


Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (соед. № 257F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,0 г, 2,0 ммоль) в дихлорметане (25,0 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (1,16 г, 6,0 ммоль), гидроксибензотриазол (0,82 г, 6,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,5 мл, 12,2 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Пиперидин (2, 0,297 г, 10,1 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанона (соед. № 257F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,80 г, 70%; MS (ESI) m/z 565,26 [M+1]⁺, СВЭЖХ: 99,79%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,07-7,02 (м, 4H), 6,97-6,93 (м, 1H), 6,90 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,71 (с, 1H), 5,11 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,67 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,47 (д, J=73,3 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=4,9 Гц, 13,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,73 (с ушир., 2H), 3,35 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 4H), 1,46-1,34 (м, 2H).

Пример 258. 4-((4bS,5R,6S,7S, 7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиперидин-1-илметил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 258F)



Синтез *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(пиперидин-1-илметил)-5,6,7,7*a*-тетрагидро-4*bH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4*b*,5-диола (2).

К раствору *rac*-((4*bS*,5*R*,6*R*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*,6,7,7*a*-тетрагидро-5*H*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(пиперидин-1-ил)метанола (1, 0,80 г, 1,6 ммоль) в тетрагидрофуране боран диметилсульфид (1,2 мл, 16,0 ммоль) добавляли при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0 °С и затем нагревали при 60 °С в течение 4 ч. Растворители концентрировали, получая сырой продукт. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 7%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(пиперидин-1-илметил)-5,6,7,7*a*-тетрагидро-4*bH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4*b*,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,4 г, 60%; MS (ESI) *m/z* 551,1 [*M*+1]⁺.

Синтез 4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиперидин-1-илметил)-4*b*,5,6,7,7*a*-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7*a*-ил)бензонитрила (соед. № 258F).

К смеси *rac*-(4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-7*a*-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(пиперидин-1-илметил)-5,6,7,7*a*-тетрагидро-4*bH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4*b*,5-диола (2, 0,4 г, 0,72 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3,0 мл) при комнатной температуре цианид цинка (0,508 г, 4,34 ммоль) и цинк (0,047 г, 0,72 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,092 г, 0,166 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,152 г, 0,166 ммоль), и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140 °С в течение 2,5 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 0-10% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Полученный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением *rac*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(пиперидин-1-илметил)-4*b*,5,6,7,7*a*-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7*a*-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,350 г, 82%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [Chiralpak IA (4,6×250) мм] с использованием 0,1% ТЕА в *n*-гексан/ИРА (80/20) (об./об.) в качестве подвижной фазы.

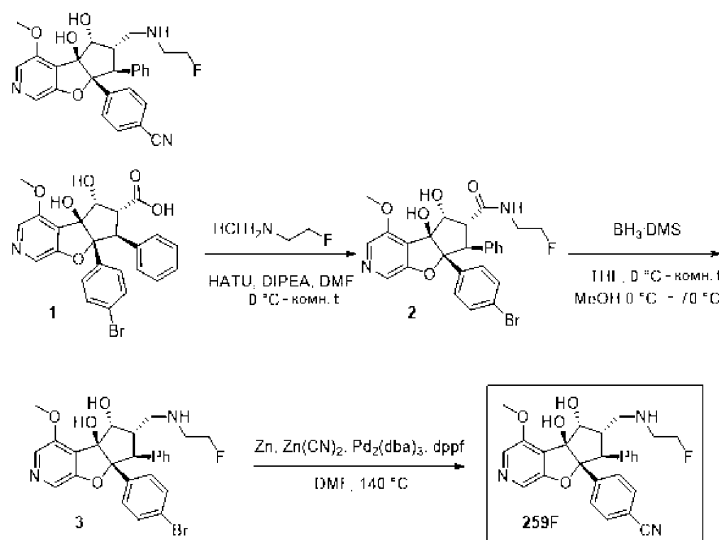
Пик 1 (31 мг); [α]_D +11,5° (с 0,34, CHCl₃), *R*_T=14,5, э.и. >99%; MS (ESI) *m/z* 498,32 [*M*+1]⁺; СВЭЖХ: 97,70%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,51 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,37 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,12-7,07 (м, 2H), 7,05-6,99 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 4,50 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,81 (д, *J*=13,8 Гц, 1H), 2,32-2,27 (м, 3H), 2,09 (д, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,64 (с, 2H), 1,52-1,50 (м, 5H), 1,37 (с, 3H).

Пик 2 (соед. № 258F, 17 мг); [α]_D -10,4° (с 0,23, CHCl₃), *R*_T=22,8, э.и. >99%; MS (ESI) *m/z* 497,91 [*M*+1]⁺; СВЭЖХ: 99,60%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,36 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 7,08-7,05 (м, 2H), 7,01-6,96 (м, 3H), 5,72 (с, 1H), 5,38 (с уш.р., 1H), 4,50 (д, *J*=3,4 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,80 (д, *J*=14,0 Гц, 1H), 2,28-2,24 (м, 2H), 2,06 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 1,88 (с, 4H), 1,59-1,51 (м, 4H), 1,40-1,37 (м, 2H).

Пример 259. *rac*-4-((4*bS*,5*R*,6*S*,7*S*,7*aR*)-6-(((2-фторэтил)амино)метил)-4*b*,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4*b*,5,6,7-тетрагидро-7*aH*-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7*a*-ил)бензонитрил (соед. № 259F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2-фторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,350 г, 0,702 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,5 мл) при 0 °С 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (0,40 г, 1,05 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,34 мл, 2,10 ммоль) добавляли при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин и 2-фторэтан-1-амин гидрохлорид (0,349 г, 3,51 ммоль) затем добавляли при той же температуре, реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли холодной водой. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2-фторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,34 г, 89%; MS (ESI) m/z 543,39 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-фторэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(2-фторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2, 0,34 г, 0,626 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °С комплекс боран-диметилсульфид (0,951 г, 12,52 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0 °С и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и сырой продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (100-200 меш) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Железные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-фторэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,250 г, 76%; MS (ESI) m/z 529,42 $[M+1]^+$.

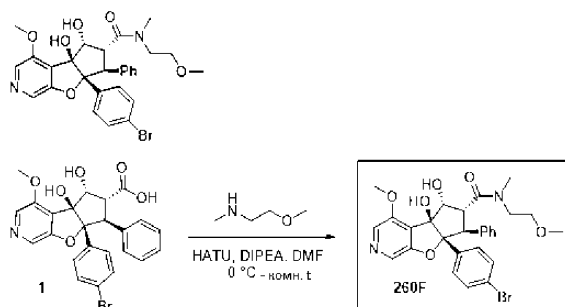
Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-фторэтил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 259F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(((2-фторэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3, 0,25 г, 0,472 ммоль) в N,N-диметилформамиде (6 мл) цианид цинка (0,083 г, 0,708 ммоль) и цинковую пыль (0,003 г, 0,047 ммоль) добавляли при комнатной температуре, реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,034 г, 0,047 ммоль) и трис(дибензилденацетон)дипалладий (0,012 г, 0,014 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140 °С в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2-фторэтил)амино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 259F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,015 г, 7%; MS (ESI) m/z 476,25 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,13 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,58 (д, $J=8,32$ Гц, 2H), 7,35 (д, $J=8,3$ Гц,

2H), 7,12-7,01 (м, 5H), 5,92 (с, 1H), 5,27 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,84 (д, J=74,2 Гц, 1H), 3,42-3,30 (м, 4H), 3,15-3,10 (т, J=9,0 Гц, 1H), 2,85 (д, J=7, 6 Гц, 1H).

Пример 260. гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 260F)

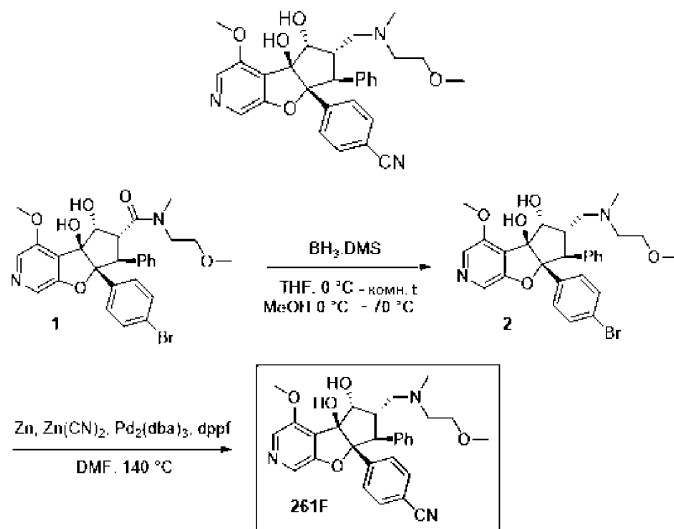


Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 260F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,50 г, 3,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15 мл) при 0 °C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (1,71 г, 4,51 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,66 мл, 9,03 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. 2-Метокси-N-метилэтан-1-амин (1,340 г, 15,05 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разбавляли холодной водой. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 260F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,315 г, 82%; MS (ESI) m/z 569,38 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 8,10 (д, J=3,56 Гц, 1H), 7,99 (д, J=3,76 Гц, 1H), 7,24 (д, J=77,24 Гц, 2H), 7,07-6,89 (м, 7H), 5,72 (с, 1H), 5,70 (д, J=7,24 Гц, 1H), 5,09 (дд, J=5,32,13,08 Гц, 1H), 4,74-4,69 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 1H), 4,19-4,13 (м, 1H), 3,88 (д, J=3,56 Гц, 3H), 3,71-3,60 (м, 2H), 3,66 (т, J=70,36 Гц, 1H), 3,44 (с, 2H), 3,20 (с, 1H), 2,78 (с, 3H).

Пример 261. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 261F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(2-метоксиэтил)-N-метил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (1, 1100 г, 1,93 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °C комплекс боран-диметилсульфид (2,19 г, 28,95 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакционную массу гасили метанолом при 0 °C и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения

растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 5%-м метанолом в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,39 г, 69%; MS (ESI) m/z 555,46 [M+1]⁺.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 261F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,39 г, 0,70 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) цианид цинка (0,494 г, 4,21 ммоль) и цинковую пыль (0,022 г, 0,35 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,038 г, 0,07 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,032 г, 0,035 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 9 ч. После завершения реакционную массу разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,137 г, 39%; MS (ESI) m/z 502,26 [M+1]⁺. Энантиомеры разделяли хиральной SFC [chiralpak IC (4,6×250) мм, 5 мкм], CO₂/0,1% TEA в этаноле 80/20 (об./об.).

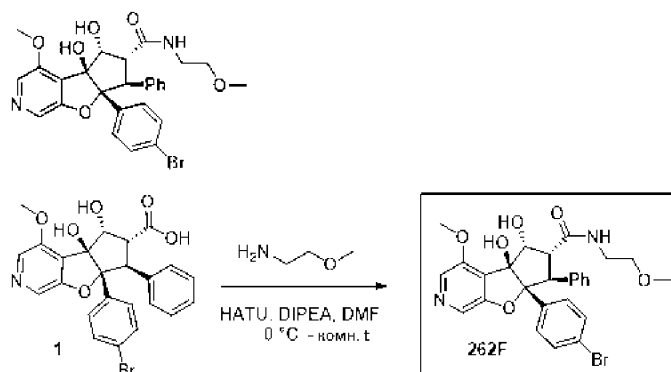
Пик 1 (44 мг), [α]_D -44,1° (с 0,27, CHCl₃), R_t=6,220 мин, э.и.: 99,64% MS (ESI) m/z 502,26 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,28 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,40 Гц, 2H), 7,07-7,00 (м, 5H), 5,72 (с, 1H), 5,0 (с ушир., 1H), 4,50 (с ушир., 1H), 3,88 (с, 3H), 3,80 (д, J=73,8 Гц, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,22 (с, 4H), 2,64-2,57 (м, 2H), 2,41-2,39 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,17 (д, J=70,72 Гц, 1H).

Пик 2 (соед. № 261F, 44 мг), [α]_D +31,4° (с 0,265, CHCl₃), R_t=7,523 мин, э.и.: 97,28% MS (ESI) m/z 502,29 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,28 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,40 Гц, 2H), 7,09-7,00 (м, 5H), 5,72 (с, 1H), 5,0 (с ушир., 1H), 4,50 (с ушир., 1H), 3,88 (с, 3H), 3,81 (д, J=73,8 Гц, 1H), 3,40 (с, 2H), 3,22 (с, 4H), 2,64-2,57 (м, 2H), 2,41-2,39 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,17 (д, J=70,72 Гц, 1H).

Пример 262. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(2-метоксиэтил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 262F)

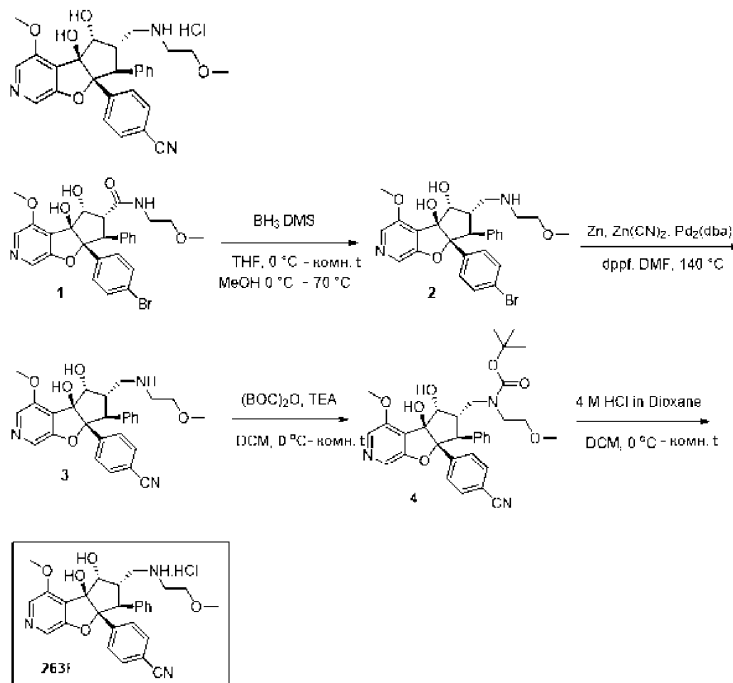


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(2-метоксиэтил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 262F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,0 г, 4,01 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 0°C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (2,28 г, 6,02 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,98 мл, 12,03 ммоль) и смесь перемешивали в течение 5 мин. 2-Метоксиэтан-1-амин (1,50 г, 20,05 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разбавляли холодной водой. Осажденное твердое вещество фильтровали и высушивали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-(2-метоксиэтил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 262F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,55 г, 70%; MS (ESI) m/z 555,21 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,38 (т, J=5,12 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,24 (д, J=8,52 Гц, 2H), 7,08-6,96 (м, 7H), 5,66 (с, 1H), 5,03 (д, J=3,88 Гц, 1H), 4,55 (т, J=4,08 Гц, 1H), 4,34 (д, J=74,24 Гц, 1H), 3,95 (дд, J=74,4, 4,4 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,29-3,15 (м, 7H).

Пример 263. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил гидрохлорид (соед. № 263F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-4-метокси-N-(2-метоксиэтил)-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 1,50 г, 2,70 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °C комплекс боран-диметилсульфид (3,07 г, 40,5 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0 °C и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали силикагелем (100-200 меш) с использованием 0-10% метанольного раствора аммиака в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,00 г, 69%, MS (ESI) m/z 541,21 $[M+1]^+$.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,950 г, 1,75 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (1,23 г, 10,52 ммоль) и цинковую пыль (0,057 г, 0,875 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,097 г, 0,175 ммоль) и трис(дибензилиденacetон)дипалладий (0,080 г, 0,0875 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140 °C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,163 г, 19%; MS (ESI) m/z 488,32 $[M+1]^+$.

Синтез трет-бутил-(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-цианофенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)(2-метоксиэтил)карбамата (4).

К раствору гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (3, 0,15 г, 0,37 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0 °C триэтиламин (0,08 мл, 0,61 ммоль), Вос ангидрид (0,1 мл, 0,45 ммоль) добавляли при той же температуре и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли холодной водой, экстрагировали дихлорметаном.

Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт промывали н-пентаном с получением Трет-бутил(((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-цианопенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)(2-метоксиэтил)карбамата в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,15 г, 83%; MS (ESI) m/z 588,56 $[M+1]^+$. Энантимеры разделяли хиральной ВЭЖХ [chiralpak IC (4,6×250) мм, 5 мкм], н-гексан/изопропанол=70/30 (об./об.).

Пик 1 (48 мг) и пик 2 (4, 45 мг).

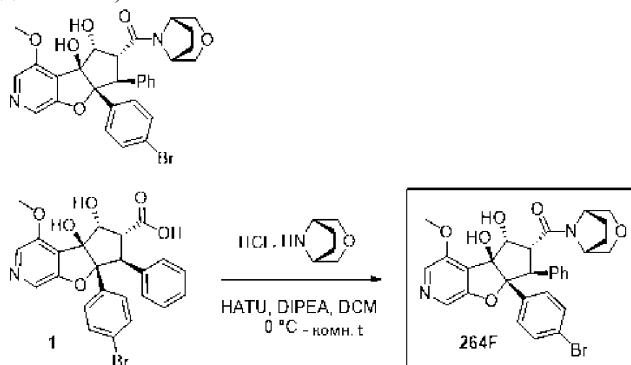
Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил гидрохлорида (соед. № 263F).

К раствору трет-бутил-(((4bR,5S,6R,7R,7aS)-7a-(4-цианопенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил)(2-метоксиэтил)карбамата (4, 0,045 г, 0,076 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°C 4M соляную кислоту в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли при той же температуре, смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь концентрировали с получением остатка. Полученный остаток растирали со смесью эфира и н-пентана, фильтровали и высушивали с получением 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-(((2-метоксиэтил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил гидрохлорида (соед. № 263F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,032 г, 84%;

Пик 1 (32 мг), $[\alpha]_D -12,0^\circ$ (с 0,20, CHCl_3), $R_t=9,10$ мин [Chiralpak IG (4,6×250) мм, 5 мкм] $\text{CO}_2/0,2\%$ триэтиламина в метаноле=(80/20)], э.и.: 99,56% MS (ESI) m/z 488,26 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) 8,24 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,57 (д, $J=8,44$ Гц, 2H), 7,34 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,13-7,04 (м, 5H), 6,02 (с ушир., 1H), 5,44 (с ушир., 1H), 4,74 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,81 (д, $J=74,08$ Гц, 1H), 3,61 (с ушир., 3H), 3,31 (с, 3H), 3,15-3,05 (м, 4H), 2,77 (с ушир., 1H).

Пример 264. гас-((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-4-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанон (соед. № 264F)

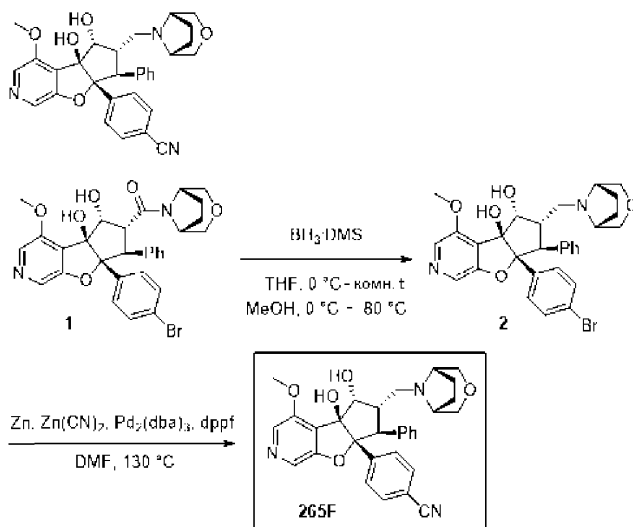


Синтез гас-((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (соед. № 264F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,5 г, 3,02 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-6-ил-оксид гексафторфосфат (1,71 г, 4,52 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (3,28 мл, 18,4 ммоль). Полученную реакцию смесь перемешивали в течение 5 мин (1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан гидрохлорид (0,9 г, 6,03 ммоль) затем добавляли при той же температуре, реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (соед. № 264F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,70 г, 95%; MS (ESI) m/z 593,21 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,19 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,08-6,97 (м, 6H), 6,88 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 5,73 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,71-4,63 (м, 2H), 4,52-4,46 (м, 1H), 4,31 (с ушир., 1H), 4,10-4,05 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,79-3,70 (м, 2H), 3,52 (с ушир., 2H), 2,08 (с ушир., 2H), 1,78-1,63 (м, 2H).

Пример 265. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 265F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (1, 1,20 г, 2,02 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C комплекс борандиметилсульфид (1,90 мл, 20,2 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,0 г, (сырой продукт); MS (ESI) m/z 579,21 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 265F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 1,0 г, 0,17 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (0,98 г, 0,86 ммоль) и цинковую пыль (0,013 г, 0,020 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,019 г, 0,035 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,047 г, 0,052 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 130°C в течение 2 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,30 г; MS (ESI) m/z 526,36 $[\text{M}+1]^+$. Энантиомеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IA (4,6×250) мм, 5 мкм] в $\text{CO}_2/0,1\%$ TEA в MeOH (80/20).

Пик 1 (соед. № 265F, 72 мг), $[\alpha]_D -26,5^\circ$ (с 0,25, CHCl_3), $R_t=6,077$ мин, э.и.: 99,84%; MS (ESI) m/z 526,26 $[\text{M}+1]^+$;

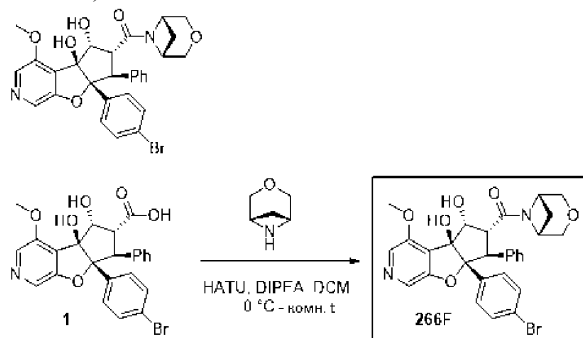
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09-6,96 (м, 5H), 5,71 (с, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,82 (д, $J=74,2$ Гц, 1H), 3,56 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,50 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,38 (с, 1H), 3,15 (с ушир., 1H), 2,94 (с, 1H), 2,44-2,41 (м, 2H), 2,23 (д, $J=71,2$ Гц, 1H), 1,69-1,62 (м, 4H).

Пик 2 (104 мг), $[\alpha]_D +39,2^\circ$ (с 0,258, CHCl_3), $R_t=7,813$ мин, э.и.: 99,68%; MS (ESI) m/z 526,26 $[\text{M}+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,39 (д, $J=8,4$ Гц, 2H),

7,11-6,96 (м, 5H), 5,71 (с, 1H), 5,38 (с ушир., 1H), 4,61 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,84 (д, $J=73,6$ Гц, 1H), 3,56 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,50 (т, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,17 (с ушир., 1H), 3,02 (с, 1H), 2,44-2,41 (м, 2H), 2,23 (д, $J=71,2$ Гц, 1H), 1,69-1,62 (м, 4H).

Пример 266. гас-((1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанон (соед. № 266F)

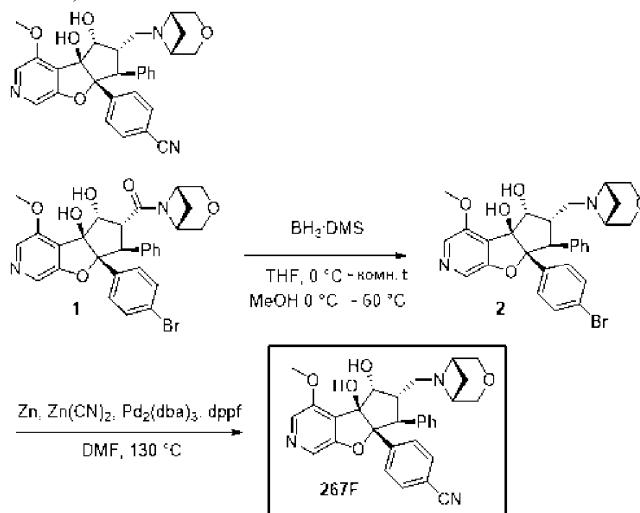


Синтез гас-((1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (соед. № 266F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,0 г, 2,0 ммоль) в дихлорметане (15 мл) 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-оксид гексафторфосфат (1,14 г, 6,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,37 мл, 8,0 ммоль) добавляли при 0 °C и перемешивали реакционную смесь в течение 5 мин. Затем добавляли (1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан (0,39 г, 4,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь концентрировали и полученное твердое вещество забирали в ледяной воде, фильтровали и высушивали с получением гас-((1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (соед. № 266F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,92 г, 79%; MS (ESI) m/z 579,25 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,08 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,19 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,10-6,93 (м, 7H), 5,74-4,73 (м, 3H), 4,65-4,16 (м, 4H), 4,01-3,73 (м, 7H), 2,57 (с ушир., 1H), 1,93-1,82 (м, 1H).

Пример 267. гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 267F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-((1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (1, 0,35 г, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли при 0 °C боран диметилсульфид (0,57 мл, 6,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0 °C и затем нагревали при 60 °C в

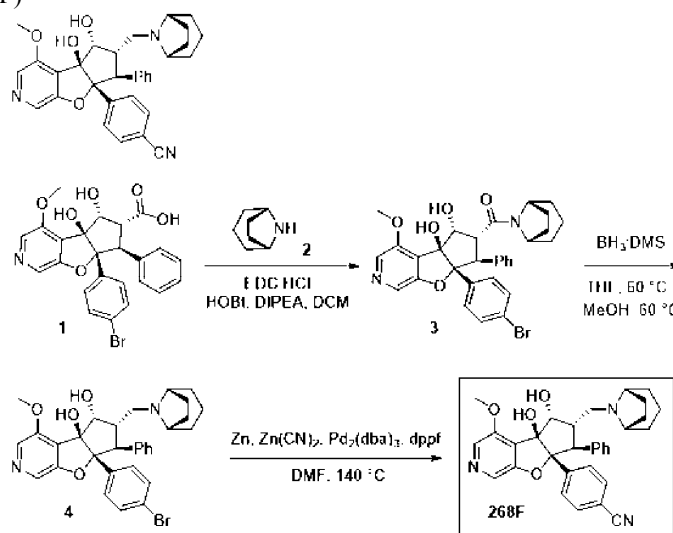
течение 16 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на две 2-граммовые ионообменные колонки Strata X-C от Phenomenex. Колонки промывали ацетонитрилом и затем метанолом. Затем продукт элюировали смесью 1:2:7 гидроксид аммония:дихлорметан:метанол. Элюент, содержащий желаемый продукт, концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,11 г, 32%; MS (ESI) m/z 565,25 $[M+1]^+$.

Синтез гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 267F).

К смеси гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,15 г, 2,6 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3,0 мл) при комнатной температуре цианид цинка (186 мг, 1,59 ммоль) и цинк (16 мг, 0,26 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (43 мг, 0,059 ммоль) и трис(дибензильденацетон)дипалладий (53 мг, 0,059 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 1,5 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 0-10% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Полученный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-3-окса-6-азабицикло[3,1,1]гептан-6-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 267F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,075 г, 55%; MS (ESI) m/z 512,30 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,05 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,44$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J=8,52$ Гц, 2H), 7,10-7,07 (м, 2H), 7,03-7,01 (м, 3H), 6,18 (с ушпр., 1H), 5,71 (с, 1H), 4,53 (д, $J=3,84$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J=70,84$ Гц, 1H), 3,87 (с ушпр., 4H), 3,60 (д, $J=70,16$ Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 2H), 3,09-3,06 (м, 1H), 2,81 (дд, $J=7,9$ Гц, 12,8 Гц, 1H), 2,66 (д, $J=70,64$ Гц, 1H), 2,50-2,43 (м, 2H), 1,88 (с, 1H), 1,62 (д, $J=7,88$ Гц, 1H).

Пример 268. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 268F)



Синтез гас-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил) ((4bS,5R, 6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанола (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,05 г, 0,10 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,043 г, 0,32 ммоль), гидроксibenзотриазол (0,04 г, 0,3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,09 мл, 0,5 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. (1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан (2, 0,016 г, 0,15 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и кон-

центрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил) ((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 23,0 мг, 43%. MS (ESI) m/z 591,18 $[M+1]^+$; СВЭЖХ 99,6%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6 , при высокой температуре VT (373 K) δ : 8,11 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,21 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,11 (д, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,05-6,94 (м, 5H), 4,70 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J=73,2$ Гц, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,01-1,78 (м, 8H), 1,60-1,55 (м, 4H).

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4).

К раствору гас-((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (3, 0,50 г, 0,84 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) боран-диметилсульфид (0,2 мл, 2,1 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу гасили метанолом (5,0 мл) и снова нагревали в течение 10 ч при 60°C. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 5-20% метанола в дихлорметане в качестве элюента.

Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,45 г, 92%; MS (ESI) m/z 577,4 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 268F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (4, 0,450 г, 0,78 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) цианид цинка (0,54 г, 4,6 ммоль) и цинк (0,005 г, 0,078 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,130 г, 0,23 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,214 г, 0,023 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4 г, колонка RediSep) с использованием 0-15% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой и желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((1R,5S)-8-азабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 140 мг, 35%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [Chiralpak IA (4,6×250) мм, 5 мкм]; 0,1% ТЕА в н-гексан/ІРА=60/40 (об./об.);

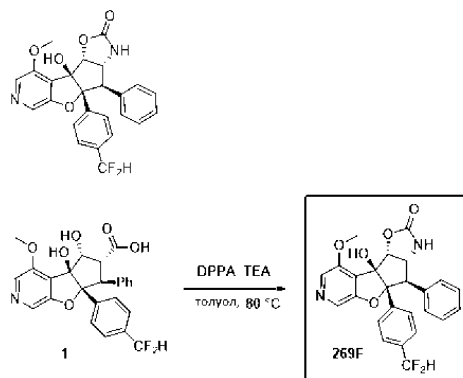
пик 1 (9 мг), $[\alpha]_D +33,1^\circ$ (с 0,27, CHCl_3), $R_t=9,36$, э.и. > 99%; MS (ESI) m/z 523,93 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 98,8%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,06 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,47 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09-6,97 (м, 5H), 5,68 (с, 1H), 4,6 (д, $J=3,5$ Гц, 1H), 3,95 (д, $J=73,9$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,13-3,11 (м, 1H), 2,97 (с ушир., 1H), 1,90 (с, 2H), 1,76 (м, 1H), 1,74-1,31 (м, 10H);

пик 2 (соед. № 268F, 8 мг), $[\alpha]_D -58,9^\circ$ (с 0,25, CHCl_3), $R_t=14,22$, э.и. > 99%; MS (ESI) m/z 524,31 $[M+1]^+$; СВЭЖХ: 97,3%;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,06 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,07-6,98 (м, 5H), 6,05 (с, 1H), 5,69 (с, 1H), 4,6 (с, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,12 (с ушир., 1H), 2,95 (с ушир., 1H), 2,60 (с ушир., 2H), 1,76 (м, 1H), 1,59-1,14 (м, 10H).

Пример 269. гас-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(диформетил)фенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-оксазоло [4'',5'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[2,3-е]пиридин-2-он (соед. № 269F)

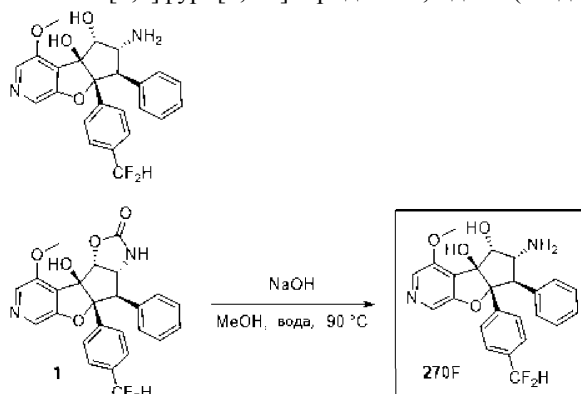


Синтез гас-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(дифторметил)фенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-оксазоло[4",5":4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-2-она (соед. № 269F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,5 г, 1,0 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли триэтиламин (0,2 мл, 1,5 ммоль) и дифенилфосфорилазид (0,29 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 80°C. После завершения реакцию массу разбавляли водой (10 мл) и осажденное твердое вещество фильтровали и промывали пентаном, затем высушивали с получением гас-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(дифторметил)фенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-оксазоло[4",5":4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-2-она (соед. № 269F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,36 г, 73%; MS (ESI) m/z 467,24 [M+1]⁺, СВЭЖХ: 95,03%;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,31 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,10-6,79 (м, 6H), 6,03 (с, 1H), 5,43 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,97 (т, J=9,5 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,46 (д, J=70,8 Гц, 1H).

Пример 270. гас-(4bS,5R,6R,7R,7aR)-6-амино-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 270F)

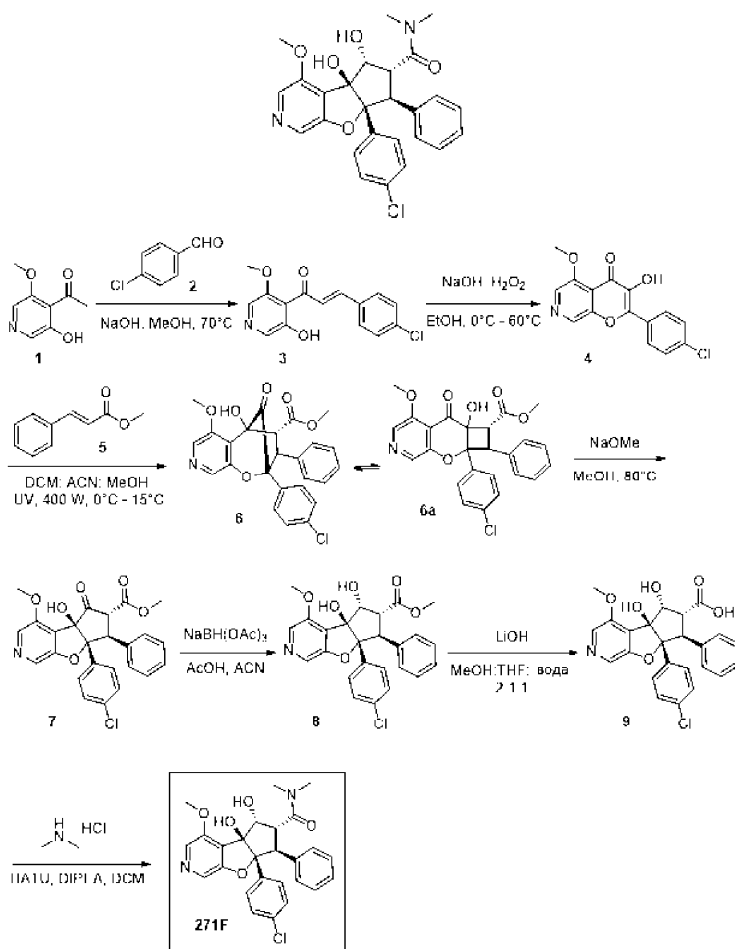


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7R,7aR)-6-амино-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 270F).

К раствору гас-(3aR,4R,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-(дифторметил)фенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-оксазоло[4",5":4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-2-она (1, 0,35 г, 0,74 ммоль) в смеси метанол:вода (1:1) добавляли гидроксид натрия (0,089 г, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 90°C. После завершения концентрировали метанол и полученное твердое вещество фильтровали и промывали диэтиловым эфиром, высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6R,7R,7aR)-6-амино-7a-(4-(дифторметил)фенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 270F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,19 г, 58%; MS (ESI) m/z 441,19 [M+1]⁺, СВЭЖХ: 97,71%;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,06 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,35-6,68 (м, 10H), 5,54 (с ушир., 1H), 5,16 (с ушир., 1H), 4,21 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,70 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,53 (ушир., 2H).

Пример 271. гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-даметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 271F)



Синтез (E)-3-1-(4-хлорфенил)(3-гидрокси-5-метокси-пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(3-гидрокси-5-метокси-пиридин-4-ил)этан-1-она (1, 5,0 г, 29,9 ммоль) и 4-хлорбензальдегида (2, 4,2 г, 29,9 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли гидроксид натрия (3,60 г, 89,8 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры, осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, н-пентаном и высушивали под высоким вакуумом с получением (E)-3-1-(4-хлорфенил)(3-гидрокси-5-метокси-пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 8,0 г, 92,0%; MS (ESI) m/z 290,39 $[M+1]^+$.

Синтез 2-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано-(4-хлорфенил)[2,3-с]пиридин-4-она (4).

К раствору (E)-3-1-(4-хлорфенил)(3-гидрокси-5-метокси-пиридин-4-ил)проп-2-ен-1-она (3, 20,0 г, 69,2 ммоль) в этаноле (500 мл) при 0°C добавляли по каплям гидроксид натрия (3,30 г, 83,0 ммоль) и 30%-й водный раствор пероксида водорода (55,0 мл, 48,4 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при 60°C. После завершения реакцию смесь охлаждали и нейтрализовали добавлением 6М хлорида водорода до pH ~7.

Полученное твердое вещество фильтровали, промывали холодным этанолом, пентаном и высушивали под высоким вакуумом, получая 2-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-он (4) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 4,8 г, 23%; MS (ESI) m/z 304,09 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(6R)-7а-(4-хлорфенил)-5а-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-5а,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклобута[5,6]пирано[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (6).

Раствор 2-(4-хлорфенил)-3-гидрокси-5-метокси-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4, 4,80 г, 15,80 ммоль) и метилциннамата (5, 25,60 г, 158,0 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали ультрафиолетовым светом 400 Вт в течение 16 ч при 0-15°C. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение этилацетатом. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(6R)-7а-(4-хлорфенил)-5а-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-5а,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклобута[5,6]пирано[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (6) в форме твердого вещества желто-коричневого цвета. Выход: 6,10 г, сырой продукт; MS (ESI) m/z 466,82 $[M+1]^+$.

Синтез гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7а-(4-хлорфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-

4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7).

Сырое соединение гас-метил-(6R)-7a-(4-хлорфенил)-5a-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-5a,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклобута[5,6]пирано[2,3-с]пиридин-6-карбоксилат (6, 6,10 г, 12,90 ммоль) суспендировали в метаноле (60,0 мл) и обрабатывали 25%-м метоксидом натрия в метаноле (30,0 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7). Выход: 5,56 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8).

К раствору гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7, 5,50 г, 11,80 ммоль) в ацетонитриле (55 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (15,0 г, 70,09 ммоль) и уксусную кислоту (7,0 мл, 118,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 1-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 3,90 г, 71,0%; MS (ESI) m/z 468,40 [M+1]⁺.

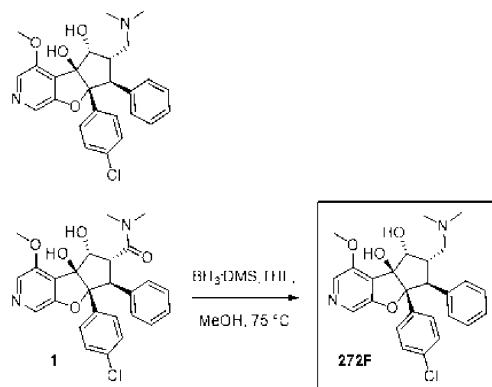
Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9).

К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8, 2,30 г, 4,92 ммоль) в смеси метанол:тетрагидрофуран:вода (2:1:1, 40 мл) добавляли гидроксид лития (1,18 г, 49,20 ммоль) и реакцию смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и подкисляли 1M соляной кислотой до pH ~2-3. Осадок фильтровали и промывали n-пентаном и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,90 г, 85%; MS (ESI) m/z 454,19 [M+1]⁺.

Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 271F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9, 0,90 г, 1,98 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (1,12 г, 2,97 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (2,20 мл, 11,88 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. N,N-диметиламин гидрохлорид (0,80 г, 9,90 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали дихлорметаном, высушивали безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт промывали n-пентаном и высушивали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 271F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,91 г, 81%; MS (ESI) m/z 481,20 [M+1]⁺.

Пример 272. (4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-6-((диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. № 272F)



Синтез (4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-6-((диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 272F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N,N-диметил-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 0,40 г, 0,83 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (8 мл) при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (1,60 мл, 16,6 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля, элюируя соединение 1-5% метанола в дихлорметане. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-хлорфенил)-6-((диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,30 г 85%; MS (ESI) m/z 467,42 $[M+1]^+$. Энантиомеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IA (4,6×150) мм, 5 мкм], CO₂/EtOH 60/40 об./об.

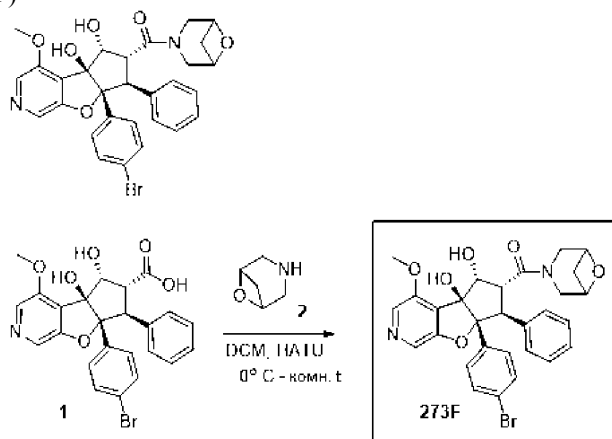
Пик 1 (соед. № 272F, 120 мг), $[\alpha]_D$ -30,0° (с 0,26, CHCl₃), R_t =2,977 мин, э.и.: 99,9% MS (ESI) m/z 467,28 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,20 (д, J=8,56 Гц, 2H), 7,09-7,06 (м, 4H), 7,01-6,97 (м, 3H), 5,63 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,72 (д, J=74,12 Гц 1H), 3,10 (с ушир., 1H), 2,57 (с, 1H), 2,19 (с, 6H), 1,96 (д, J=9,88 Гц, 1H);

пик 2 (110 мг), $[\alpha]_D$ +28,4° (с 0,30, CHCl₃), R_t =3,483 мин, э.и.: 99,78%, MS (ESI) m/z 467,27 $[M+1]^+$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,01 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,19 (д, J=8,56 Гц, 2H), 7,09-7,06 (м, 4H), 7,01-6,97 (м, 3H), 5,63 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 4,48 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,72 (д, J=74,12 Гц 1H), 3,10 (с ушир., 1H), 2,57 (с, 1H), 2,19 (с, 6H), 1,96 (д, J=9,88 Гц, 1H).

Пример 273. гас-(6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил) ((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанон (соед. № 273F)



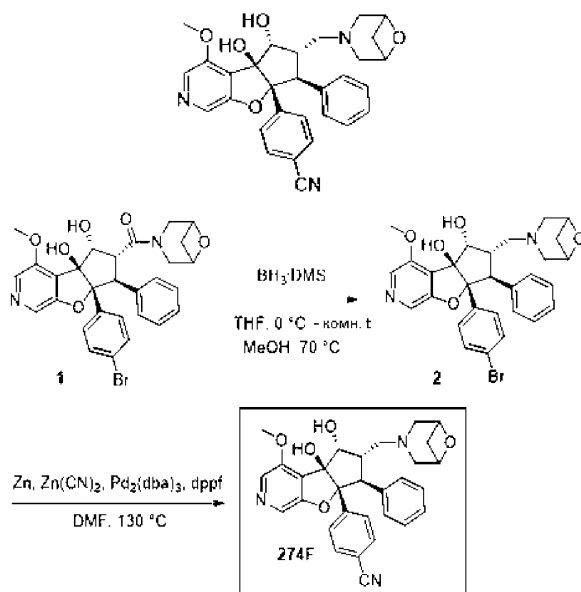
Синтез гас-(6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (соед. № 273F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,50 г, 3,02 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (1,71 г, 4,52 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (3,2 мл, 18,4 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин, 6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан (2, 0,613 г, 4,52 ммоль)

затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (соед. № 273F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,5 г, 88%; MS (ESI) m/z 579,21 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,11 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,22-7,19 (м, 2H), 7,11-7,00 (м, 4H), 6,99-6,93 (м, 3H), 5,70 (д, $J=75,8$ Гц, 1H), 5,23-5,20 (м, 1H), 4,85-4,79 (м, 1H), 4,74-4,69 (м, 1H), 4,59-4,50 (м, 2H), 4,45 (т, $J=26,8$ Гц, 1H), 4,15-4,04 (м, 1H), 4,01-3,92 (м, 1H), 3,87 (д, $J=5,32$ Гц, 3H), 3,57 (д, $J=73,92$ Гц, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,10 (т, $J=7,24$ Гц, 1H), 1,88 (м, 1H).

Пример 274. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 274 F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метанона (1, 1,30 г, 2,22 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (5,0 мл, 44,9 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакционную смесь гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали силикагелем (100-200 меш) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,3 г, (сырой продукт); MS (ESI) m/z 567,39 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 274F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил)метил)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,3 г, 0,53 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) цианид цинка (0,3 г, 2,65 ммоль) и цинковую пыль (0,004 г, 0,063 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргонном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,006 г, 0,0106 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,015 г, 0,016 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин, и смесь нагревали при 130°C в течение 4 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта.

Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((6-окса-3-азабицикло[3,1,1]гептан-3-ил) метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,04 г, 15%; MS (ESI) m/z 511,86 $[M+1]^+$. Энантимеры разделяли хиральной ВЭЖХ [Chiralpak IG (4,6×250) мм, 5 мкм] в гексан/ЭтОН=50/50 (об./об.).

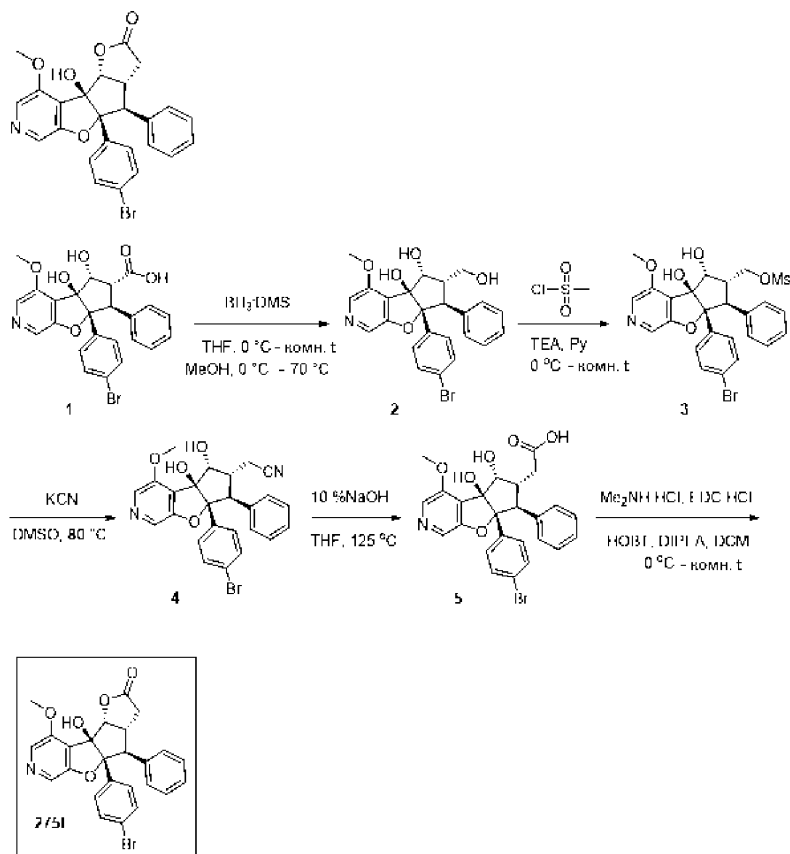
Пик 1 (соед. № 274F, 3 мг), $R_t=8,073$ мин, э.и.: 99,86%; MS (ESI) m/z 511,86 $[M+1]^+$,

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,10-6,98 (м, 5H), 5,75 (с, 1H), 5,13 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,53 (с ушир., 1H), 4,49 (с ушир., 1H), 4,39 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (с, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,09 (д, $J=71,6$ Гц, 1H), 2,89-2,77 (м, 2H), 2,64-2,54 (м, 2H), 2,40-2,24 (м, 2H).

Пик 2 (3 мг), $R_t=11,833$ мин, э.и.: 99,94%; MS (ESI) m/z 512,27 $[M+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,37 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,10-6,98 (м, 5H), 5,75 (с, 1H), 5,13 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,53 (с ушир., 1H), 4,49 (с ушир., 1H), 4,39 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,82 (с, 1H), 3,33 (с, 2H), 3,09 (д, $J=71,6$ Гц, 1H), 2,89-2,77 (м, 2H), 2,64-2,54 (м, 2H), 2,40-2,24 (м, 2H).

Пример 275. гас-(3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-бромфенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-фуоро [3",2":4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-2-он (соед. № 275F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 5,0 г, 10,03 моль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) при 0 °C комплекс боран-диметилсульфид (9,52 мл, 100,33 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 60 °C в течение 6 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0 °C и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт растирали с диэтиловым эфиром, фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 4,5 г, 93%; MS (ESI) m/z 484,3 $[M+1]^+$.

Синтез гас-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил метансульфоната (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 4,5 г, 9,29 ммоль) в пиридине (90 мл) при 0°C добавляли метан сульфонилхлорид (1,60 г, 19,93 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой продукт разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюентов. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил) метил метансульфоната (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 4,20 г, 80,0%; MS (ESI) m/z 562,3 [M+1]⁺.

Синтез гас-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)ацетонитрила (4).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)метил метансульфоната (3, 4,20 г, 7,47 ммоль) в диметилсульфоксиде (84 мл) добавляли цианид калия (4,86 г, 74,6 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали ледяной водой и солевым раствором. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюентов. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)ацетонитрила (4) в форме твердого вещества желто-коричневого цвета. Выход: 2,1 г, 58%. MS (ESI) m/z 493,33 [M+1]⁺.

Синтез гас-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)уксусной кислоты (5).

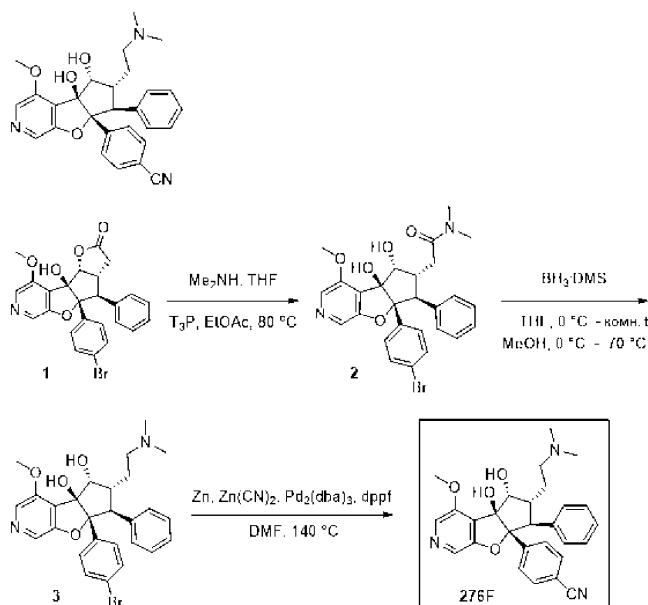
В закрытой пробирке к раствору гас-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)ацетонитрила (4, 0,8 г, 1,6 моль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли 10%-й водный раствор гидроксида натрия (16 мл). Реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 36 ч. После завершения реакцию смесь подкисляли 1н. соляной кислотой, твердое вещество осаждали и отфильтровывали. Полученный сырой продукт растирали с диэтиловым эфиром и высушивали под вакуумом с получением гас-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)уксусной кислоты (5) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,75 г, 90%; MS (ESI) m/z 512,3 [M+1]⁺.

Синтез гас-(3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-бромфенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-фууро[3'',2'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[2,3-с]пиридин-2-она (соед. № 275F).

К раствору гас-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)уксусной кислоты (5, 0,45 г, 0,88 ммоль) в дихлорметане (9 мл) при 0°C добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)цианамид (0,50 г, 2,63 ммоль), гидроксибензотриазол (0,40 г, 2,63 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,09 мл, 6,15 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. Диметиламингидрохлорид (0,358 г, 4,39 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 3%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-бромфенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-фууро[3'',2'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фууро[2,3-с]пиридин-2-она (соед. № 275F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,40 г, 66,0%; MS (ESI) m/z 494,31 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,35 (д, J=8,36 Гц, 2H), 7,12-7,10 (м, 5H), 6,96 (д, J=5,04, 2H), 6,02 (с, 1H), 5,36 (д, J=6,48 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 2,90 (дд, J=77,88 Гц, 7,94 Гц, 1H), 1,99 (д, J=77,8, 1H).

Пример 276. гас-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-6-(2-(диметиламино)этил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 276F)



Синтез гас-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)-N,N-диметилацетамида (2).

К раствору гас-(3aR,4S,4aR,9bS,9cR)-4a-(4-бромфенил)-9b-гидрокси-9-метокси-4-фенил-3,3a,4,4a,9b,9c-гексагидро-2H-фуоро[3'',2'':4',5']циклопента[1',2':4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-2-она (1, 0,25 г, 0,506 ммоль) в 2M растворе диметиламина (20 мл) в тетрагидрофуране добавляли раствор 50% ангидрида пропилфосфоновой кислоты в этилацетате (3,2 мл, 5,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)-N,N-диметилацетамида (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,13 г, 48%. MS (ESI) m/z 539,43 $[\text{M}+1]^+$.

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(2-(диметиламино)этил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3).

К раствору гас-2-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)-N,N-диметилацетамида (2, 0,13 г, 0,24 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (5,2 мл) при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (0,23 мл, 2,4 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакцию смесь гасили метанолом (40 мл) при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 10%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(2-(диметиламино)этил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3). Выход: 0,09 г, 69%; MS (ESI) m/z 525,4 $[\text{M}+1]^+$.

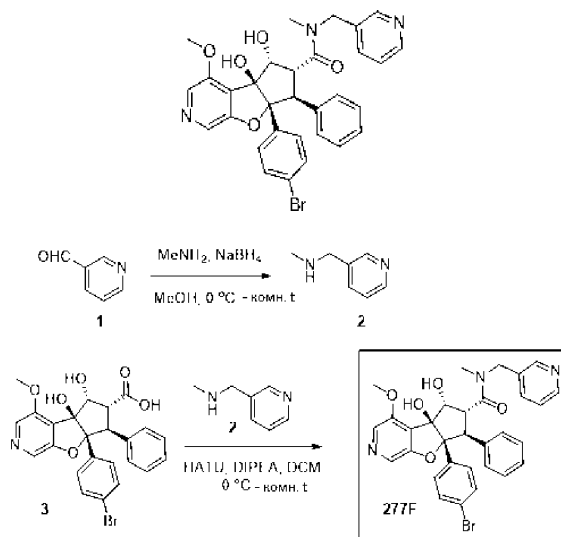
Синтез гас-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-6-(2-(диметиламино)этил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 276F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(2-(диметиламино)этил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3, 0,09 г, 0,171 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) цианид цинка (0,12 г, 1,03 ммоль) и цинковую пыль (0,00013 г, 0,002 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,0018 г, 0,00342 ммоль) и тетра-кис(трифенилфосфин)палладий (0,0046 г, 0,00513 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 8 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 6%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-6-(2-(диметиламино)этил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фу-

ро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрила (соед. № 276F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,015 г, 18%; MS (ESI) m/z 472,28 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,01-6,96 (м, 3H), 5,68 (с, 1H), 4,42 (д, $J=4,04$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,76 (д, $J=74,1$ Гц, 1H), 3,03 (с ушир., 1H), 2,41-2,37 (м, 1H), 2,32-2,26 (м, 1H), 2,12 (с, 6H), 1,48 (с ушир., 1H), 1,41 (с ушир., 1H).

Пример 277. *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-N-(пиридин-3-илметил)-4b,6,7,7а-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 277F)



Синтез N-метил-1-(пиридин-3-ил)гексаметилентетрамина (2).

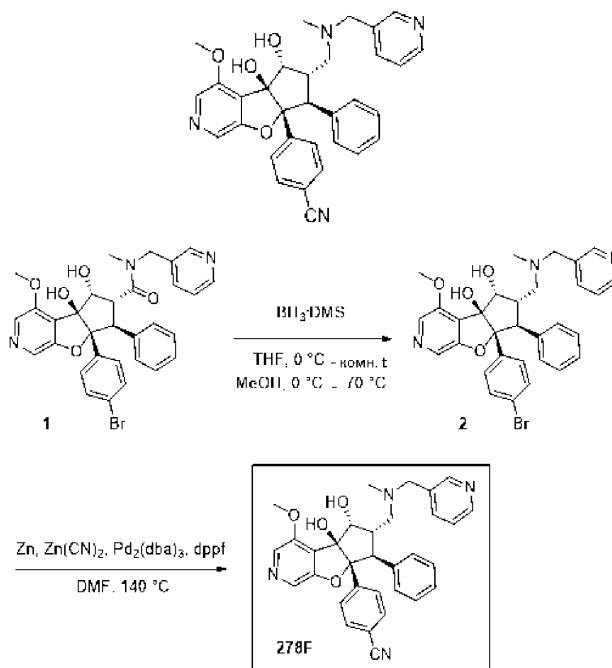
К раствору никотинальдегида (1, 1,50 г, 14 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 2,0М метиламина (21 мл, 42 ммоль) в тетрагидрофуране и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Боргидрид натрия (0,53 г, 14 ммоль) добавляли частями при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт растирали с пентаном, супернатант отстаивали при 0°C и остаток высушивали под вакуумом с получением N-метил-1-(пиридин-3-ил)гексаметилентетрамина (2) в форме коричневого масла. Выход: 1,4 г (Сырой продукт) MS (ESI) m/z 123,05 $[M+1]^+$.

Синтез *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-N-(пиридин-3-илметил)-4b,6,7,7а-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 277F).

К раствору *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7а-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (3, 1,50 г, 3,02 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 0°C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (1,71 г, 4,52 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (3,20 мл, 18,4 ммоль), смесь перемешивали в течение 5 мин. N-метил-1-(пиридин-3-ил)гексаметилентетрамин (2, 1,1 г, 9,03 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением *rac*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7а-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-N-(пиридин-3-илметил)-4b,6,7,7а-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 277F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,30 г, 72%; MS (ESI) m/z 602,37 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) (соединение существует в ротамерной форме), 8,65-8,42 (м, 2H), 8,11 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,80-7,54 (м, 1H), 7,31-6,68 (м, 9H), 5,77-5,71 (м, 1H), 5,29-5,23 (м, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,58-4,40 (м, 2H), 4,28 (дд, $J=73,72$ Гц, 5,32 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,26-2,77 (м, 4H).

Пример 278. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-(пиридин-3-илметил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрил (соед. № 278F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил-(пиридин-3-илметил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-N-метил-7-фенил-N-(пиридин-3-илметил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 1,25 г, 2,07 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (25 мл) при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (2,0 мл, 20,7 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную массу медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 6 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 5 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали через слой силикагеля (100-200 меш) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил(пиридин-3-илметил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,65 г; MS (ESI) m/z 588,45 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-(пиридин-3-илметил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 278F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-6-((метил(пиридин-3-илметил)амино)метил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,650 г, 0,72 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) цианид цинка (0,127 г, 1,079 ммоль) и цинковую пыль (0,005 г, 0,072 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,053 г, 0,072 ммоль) и трис(дифенилиденацетон)дипалладий (0,020 г, 0,021 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 3 ч. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 5-10% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-6-((метил-(пиридин-3-илметил)амино)метил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,350 г, 47%; энантиомеры разделяли хиральной ВЭЖХ [Chiralpak IG (4,6×250) мм, 5 мкм] в н-гексан/EtOH=50/50 (об./об.).

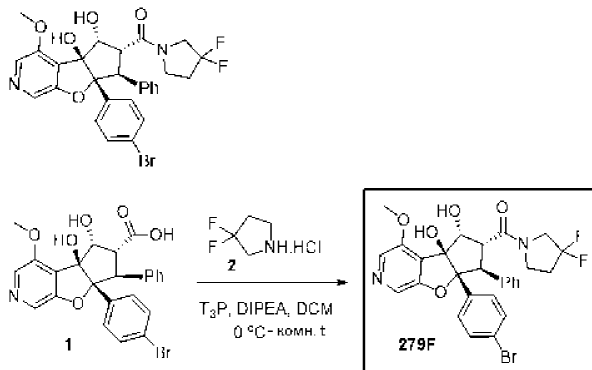
Пик 1 (77 мг), $[\alpha]_D -539^\circ$ (с 0,11, CHCl_3) $R_t=7,188$ мин, э.и.: 99,60%; MS (ESI) m/z 534,99 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 8,55 (с, 1H), 8,47 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,04$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,37-7,35 (м, 3H), 7,06-6,96 (м, 5H), 5,77 (с, 1H), 5,16 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,59 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,78 (д, $J=74,24$ Гц, 1H), 3,68 (д, $J=73,4$ Гц, 1H), 3,42 (д, $J=73,44$ Гц, 1H), 3,32-3,23 (м, 1H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,19 (с, 4H);

пик 2 (соед. № 278F, 85 мг), $[\alpha]_D +554,1^\circ$ (с 0,11, CHCl_3) $R_t=13,72$ мин, э.и.: 99,84%; MS (ESI) m/z 534,90 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) 8,55 (с, 1H), 8,46 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (д, $J=8,04$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,37-7,35 (м, 3H), 7,06-6,96 (м, 5H), 5,77 (с, 1H), 5,16 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,60 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,78 (д, $J=74,24$ Гц, 1H), 3,68 (д, $J=73,4$ Гц, 1H), 3,42 (д, $J=73,44$ Гц, 1H), 3,32-3,23 (м, 1H), 2,72-2,66 (м, 1H), 2,19 (с, 4H).

Пример 279. гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанон (соед. № 279F)



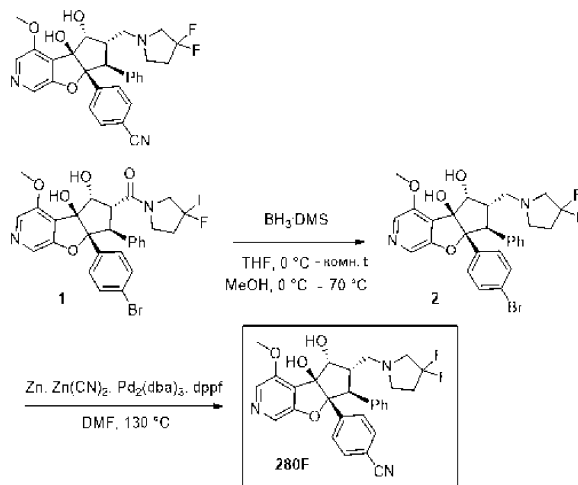
Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанона (соед. № 279F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 2,0 г, 4,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли 3,3-дифторпирролидин гидрохлорид (2, 0,86 г, 6,0 ммоль) N,N-диизопропилэтиламин (2,5 мл, 16,0 ммоль) и ангидрид пропилфосфоновой кислоты (ТЗР, 6 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия и концентрировали для удаления дихлорметана. Осажденное твердое вещество отфильтровывали. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента.

Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанона (соед. № 279F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,64 г, 34%; MS (ESI) m/z 587,4 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 8,10 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,20-7,18 (м, 2H), 7,11-7,02 (м, 4H), 6,93 (с ушир., 3H), 5,69 (д, $J=70,0$ Гц, 1H), 5,21 (с ушир., 1H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,65-4,30 (м, 2H), 4,13-4,02 (м, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,68-3,57 (м, 1H), 3,47 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 2,65 (с ушир., 1H), 2,38 (с ушир., 1H).

Пример 280. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 280F)



Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2).

К раствору гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-ил)(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метанона (1, 0,630 г, 1,0 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при 0°C добавляли боран диметилсульфид (1,02 мл,

10,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакцию смесь гасили метанолом при 0°C и затем нагревали при 70°C в течение 6 ч. Растворители концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с элюированием градиентом 0-5% метанола в дихлорметане с получением гас-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,4 г, 65%; MS (ESI) m/z 573,4 $[M+1]^+$.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 280F).

К смеси гас-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (2, 0,4 г, 0,69 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) при комнатной температуре добавляли цианид цинка (245 мг, 2,09 ммоль) и цинк (65 мг, 0,69 ммоль) и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (38 мг, 0,07 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (32 мг, 0,035 ммоль), дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 6 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат концентрировали и обрабатывали ледяной водой, осажденное твердое вещество фильтровали. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г колонка RediSep) с использованием 5%-го метанола и дихлорметана в качестве элюента. Полученный продукт повторно очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой. Желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,20 г, 55%. Энантимеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IA (4,6×250) мм, 5 мкм], используя CO₂/MeOH=(80/20),

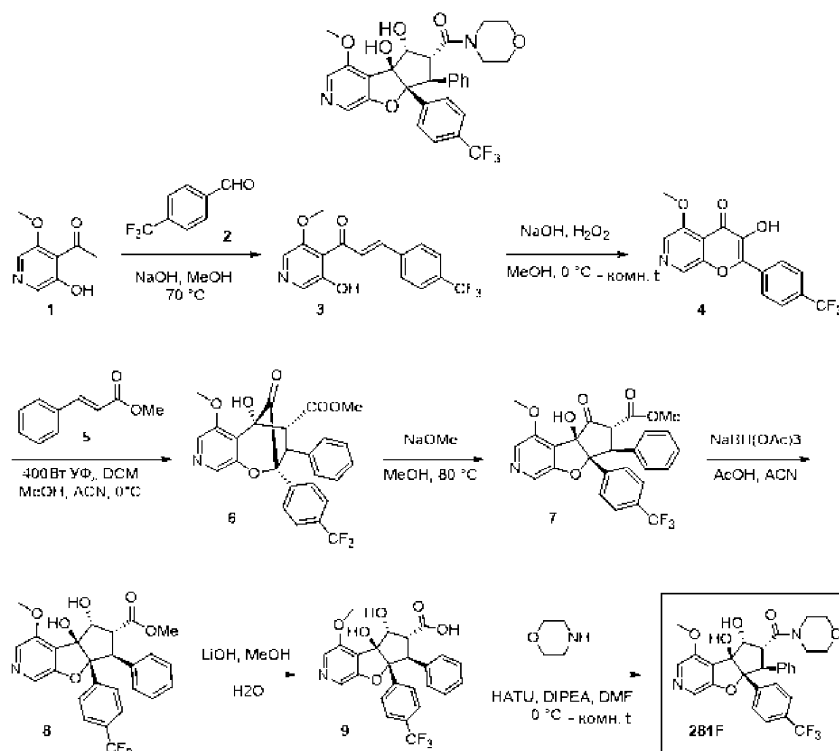
пик 1 (соед. № 280F, 50 мг), $[\alpha]_D +22,9^\circ$ (с 0,27, CHCl₃), $R_t=3,73$ мин, э.и. 99,66%; MS (ESI) m/z 520,30 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-6,97 (м, 5H), 5,77 (с, 1H), 5,18 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,50 (т, J=4,52 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (д, J=74,0 Гц, 1H), 3,18-3,12 (м, 2H), 2,91-2,61 (м, 4H), 2,32-2,17 (м, 3H);

пик 2 (49 мг), $[\alpha]_D -15,0^\circ$ (с 0,25, CHCl₃), $R_t=6,34$ мин, э.и. 99,84%; MS (ESI) m/z 520,28 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,38 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-6,97 (м, 5H), 5,77 (с, 1H), 5,18 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,50 (т, J=4,72 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (д, J=74,2 Гц, 1H), 3,19-3,11 (м, 2H), 2,91-2,66 (м, 4H), 2,30-2,19 (м, 3H).

Пример 281. гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(морфолино)метанон (соед. № 281F)



Синтез (Е)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3).

К раствору 1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)этан-1-она (1, 20,0 г, 11,97 ммоль) в метаноле (100 мл) при 0°C добавляли гидроксид натрия (5,70 г, 14,37 ммоль) и 4-(трифторметил)бензальдегид (2, 20,8 г, 11,97 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 70°C в течение 15 мин. После завершения реакцию смесь охлаждали до 0°C и добавляли воду, нейтрализовали до pH ~7 водным 6М раствором хлорида водорода. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали избытком воды и высушивали под вакуумом с получением (Е)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 31,0 г; MS (ESI) m/z 322,18 [M-1].

Синтез 3-гидрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4).

К раствору (Е)-1-(3-гидрокси-5-метоксипиридин-4-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)проп-2-ен-1-она (3, 25,0 г, 77,4 ммоль) в метаноле (250 мл) добавляли дробленый гидроксид натрия (3,71 г, 92,8 ммоль) с последующим добавлением при 0°C пероксида водорода (44,0 мл, 387,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь нейтрализовали 6М хлорида водорода до pH ~7. Полученное твердое вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением 3-гидрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 5,50 г, 21%; MS (ESI) m/z 336,18 [M-1].

Синтез гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6).

Раствор 3-гидрокси-5-метокси-2-(4-(трифторметил)фенил)-4Н-пирано[2,3-с]пиридин-4-она (4, 5,50 г, 16,3 ммоль) и метилциннамата (5, 26,4 г, 163,3 ммоль) в дихлорметане (200 мл), ацетонитриле (100 мл) и метаноле (100 мл) помещали в колбу УФ-реактора. Реакционную смесь облучали в течение 16 ч 400 Вт ультрафиолетового света при 0-15°C. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении, и сырой остаток очищали Combi-flash (40 г, колонка RediSep) с использованием этилацетата в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилата (6) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 6,0 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7).

Сырой гас-метил-(2S,3S,4S,5R)-5-гидрокси-6-метокси-10-оксо-3-фенил-2-(4-(трифторметил)фенил)-2,3,4,5-тетрагидро-2,5-метанооксепино[2,3-с]пиридин-4-карбоксилат (6, 6,0 г) суспендировали в метаноле (60 мл) и обрабатывали метоксидом натрия (25% в метаноле, 60 мл), нагревали смесь до 80°C в течение 3 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и смесь разбавляли раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7) в форме твердого вещества коричневого цвета. Выход: 5,90 г, сырой продукт.

Синтез гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8).

К раствору гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (7, 5,9 г, 11,8 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) и уксусной кислоте (7,1 мл, 118,0 ммоль) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (15,0 г, 70,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакцию смесь разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого остатка. Сырой остаток очищали Combi-flash (40 г, RediSep) с использованием 30-50% этилацетата в гексане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента [4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 3,50 г, 58,10%; MS (ESI) m/z 500,55 [M-1].

Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9).

К раствору гас-метил-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (8, 3,50 г, 6,18 ммоль) в метаноле и воде (3:1, 30 мл) добавляли гидроксид лития (1,48 г, 61,8 ммоль) и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения отгоняли метанол и реакцию смесь охлаждали до 0°C, подкисляли 1М хлорида водорода до pH ~6. Осажденное твердое

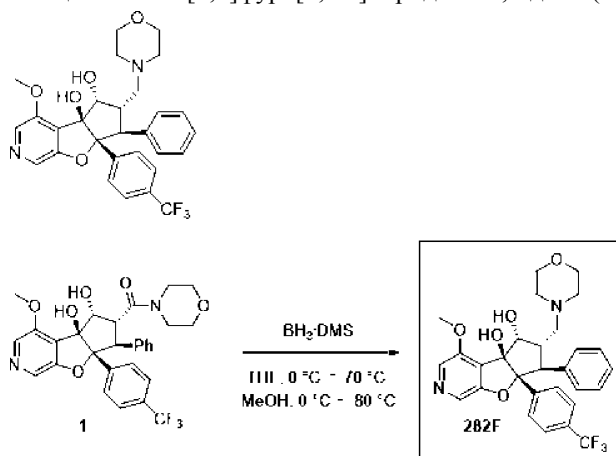
вещество фильтровали и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (9) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 2,80 г, 82%; MS (ESI) m/z 486,47 [M-1]⁻.

Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(морфолино)метанона (соед. № 281F).

К раствору гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(морфолино)метанона (9, 0,65 г, 1,3 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) 1-[бис(диметиламино)метиле]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (1,0 г, 2,6 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,7 мл, 4,0 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли морфолин (0,17 г, 2,0 ммоль) и реакцию перемешивали в течение 3 ч при 25°C. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 6%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(морфолино)метанона (соед. № 281F) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 0,7 г, 94%; MS (ESI) m/z 556,89 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,36 (с, 4H), 7,03-7,00 (м, 2H), 6,95-6,92 (м, 3H), 5,78 (с, 1H), 5,29 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,72 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,50 (д, J=73,4 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=5,08, 13,2 Гц, 1H), 3,88 (с, 4H), 3,79-3,47 (м, 7H).

Пример 282. (4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. № 282F)



Синтез (4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 282F).

К раствору гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(морфолино)метанона (1, 0,7 г, 1,25 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) боран-диметилсульфид (1,0 мл, 12,5 ммоль) добавляли при 0°C и перемешивали смесь в течение 6 ч при 70°C. После завершения реакцию смесь гасили метанолом (10,0 мл) при 0°C и снова нагревали в течение 10 ч при 80°C. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 20%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении. Соединение повторно очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой и желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-метокси-6-(морфолинометил)-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 50 мг, 7%. Энантиомеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IG (4,6×250) мм, 5 мкм]; CO₂/0,1% TEA в EtOH= (80/20).

Пик 1 (соед. № 282F, 12 мг), [α]_D -70,0° (с 0,26, CHCl₃), R_t=5,19 мин, э.и.: 99,76%; MS (ESI) m/z 543,31 [M+1]⁺;

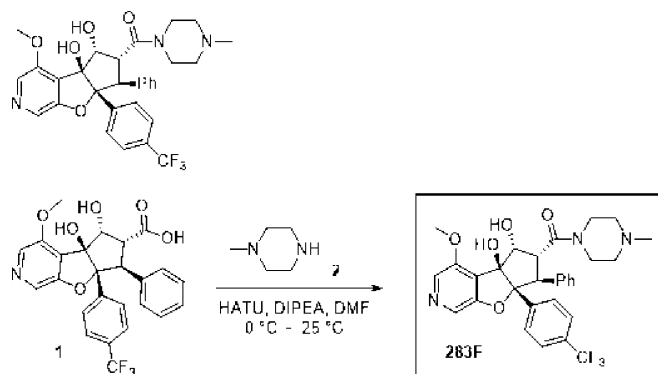
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,39 (с ушир., 4H), 7,04-7,00 (м, 5H), 5,70 (с, 1H), 5,08 (с ушир., 1H), 4,52 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (д, J=74,7 Гц, 1H), 3,61-3,50 (м, 6H), 2,32-1,89 (м, 5H);

пик 2 (8 мг), [α]_D +50,2° (с 0,25, CHCl₃), R_t=7,89 мин, э.и.: 99,70%; MS (ESI) m/z 543,31 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,88 Гц, 4H), 7,06-7,00 (м, 5H), 5,70 (с, 1H), 5,08 (с ушир., 1H), 4,52 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,78 (д, J=74,0 Гц, 1H), 3,61-3,22 (м, 6H), 2,62-

2,05 (м, 5H).

Пример 283. гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. № 283F)

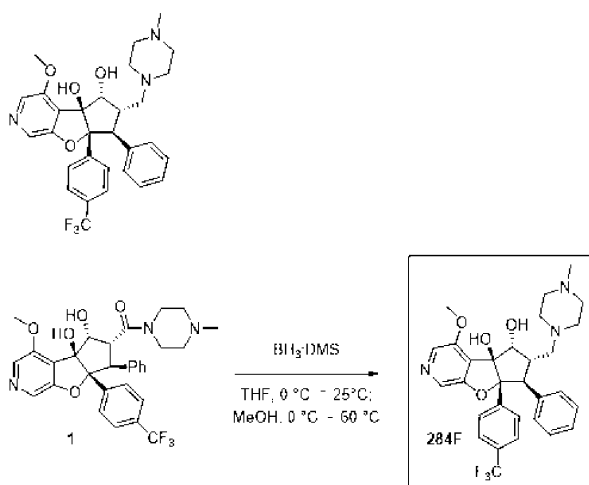


Синтез гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (соед. № 283F).

К раствору гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 1,0 г, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20 мл) при 0 °C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (1,2 г, 3,0 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,8 мл, 5,1 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 1-метилпиперазин (2, 0,25 г, 2,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25 °C. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 6%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (соед. № 283F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,55 г, 94%; MS (ESI) m/z 570,29 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,35 (с, 4H), 7,03-7,00 (м, 2H), 6,95-6,90 (м, 3H), 5,79 (с, 1H), 5,22 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,70 (т, J=5,1 Гц, 1H), 4,52 (д, J=73,4 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=4,7, 13,2 Гц, 1H), 3,87 (с, 4H), 3,67 (с ушир., 1H), 3,48 (с ушир., 1H), 3,32 (с ушир., 1H), 2,54 (с ушир., 1H), 2,37-2,32 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,11 (с ушир., 1H).

Пример 284. (4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. № 284F)



Синтез (4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 284F).

К раствору гас-((4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-ил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанона (1, 0,5 г, 0,87 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °C добавляли боран-диметилсульфид (0,7 мл, 8,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. После завер-

шения реакционную смесь гасили метанолом (5,0 мл) при 0°C и нагревали в течение 10 ч при 60°C. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 20%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении. Соединение повторно очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой и желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-4-метокси-6-(4-метилпиперазин-1-ил)метил-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,210, 48%. Энантиомеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IA (4,6×250) мм, 5 мкм]; CO₂/0,1% TEA в MeOH=60/40],

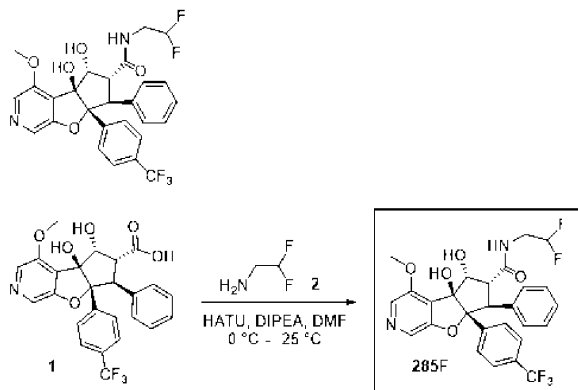
пик 1 (соед. № 284F, 17 мг), $[\alpha]_D$ -48,1° (с 0,27, CHCl₃), R_f =1,54, э.и. 99,90%; MS (ESI) m/z 556,33 $[M+1]^+$,

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ : 8,02 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,39-7,34 (м, 4H), 7,05-7,02 (м, 2H), 6,98-6,96 (м, 3H), 5,68 (с, 1H), 5,06 (с ушир., 1H), 4,47 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,76 (д, J=74,2, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 2,60-2,57 (м, 4H), 2,30 (м, 5H), 2,15 (с, 3H), 2,06 (д, J=71,48 Гц, 1H);

пик 2 (16 мг), $[\alpha]_D$ +14,8° (с 0,25, CHCl₃), R_f =2,55, э.и. 99,9%; MS (ESI) m/z 556,32 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ : 8,04 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,41-7,36 (м, 4H), 7,07-7,04 (м, 2H), 7,00-6,98 (м, 3H), 5,70 (с, 1H), 5,08 (с ушир., 1H), 4,49 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (д, J=74,2, 1H), 3,24-3,22 (м, 1H), 2,59-2,56 (м, 4H), 2,32 (с ушир., 5H), 2,16 (с, 3H), 2,02 (д, J = 11,12 Гц, 1H).

Пример 285. гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамид (соед. № 285F)

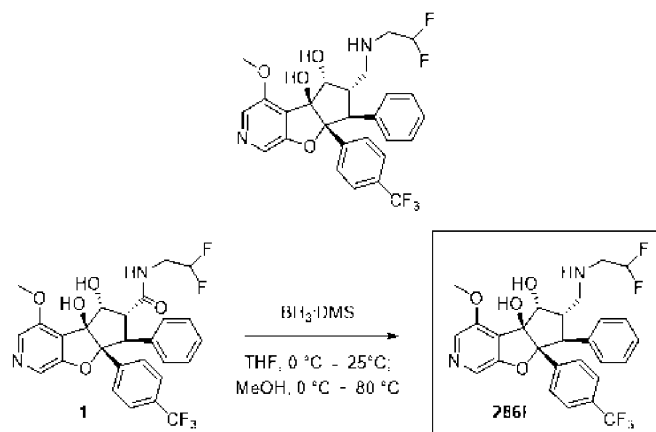


Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 285F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 0,7 г, 1,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5,0 мл), 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (1,60 г, 4,3 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (1,25 мл, 7,1 ммоль) добавляли при 0°C и смесь перемешивали в течение 5 мин. Затем добавляли 2,2-дифторэтан-1-амин (2, 0,20 мл, 2,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C. После завершения реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 6%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (соед. № 285F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,66 г, 83%; MS (ESI) m/z 551,18 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (т, J=5,5 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,04-7,01 (м, 2H), 6,96 (с ушир., 3H), 6,05-5,75 (м, 2H), 5,13 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,64 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,41 (д, J=74,3 Гц, 1H), 4,01 (дд, J=4,4, 14,0 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,50-3,40 (м, 1H).

Пример 286. (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. № 286F)



Синтез (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (соед. № 286F).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-N-(2,2-дифторэтил)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 0,650 г, 1,18 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) боран-диметилсульфид (1,1 мл, 11,8 ммоль) добавляли при 0 °C и перемешивали смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь гасили метанолом (5,0 мл) и снова нагревали в течение 12 ч при 80 °C. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (12 г, колонка RediSep) с использованием 20%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении. Соединение повторно очищали препаративной ВЭЖХ с обратной фазой, желаемые фракции лиофилизировали с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 365 мг, 57%. Энантиомеры разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ [Chiralpak IG (4,6×250) мм, 5 мкм]; Н-гексан/ЕtОН=85/15 (об./об.).

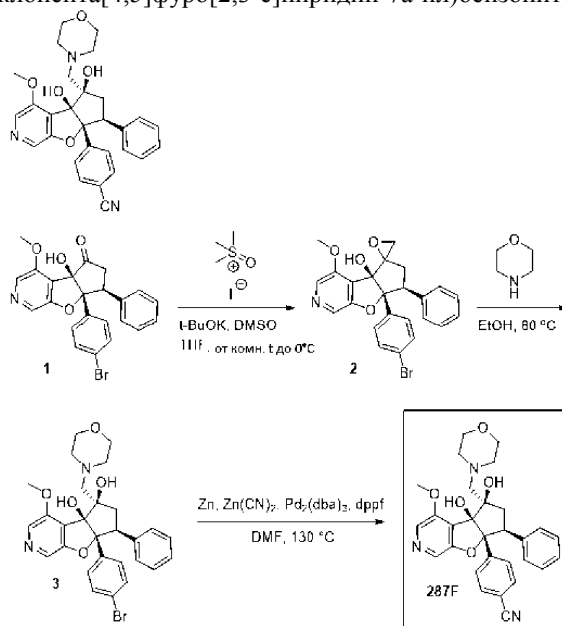
Пик 1 (соед. № 286F, 19 мг), $[\alpha]_D -9,3^\circ$ (с 0,23, CHCl_3), $R_f=14,7$, э.и. 99,52%; MS (ESI) m/z 537,23 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,39 (с, 4H), 7,07-6,98 (м, 5H), 5,83 (т, $J=56,8$ Гц, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,19 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,76 (д, $J=74,2$, 1H), 3,17 (с ушир., 1H), 2,89 (с ушир., 2H), 2,69 (с ушир., 2H), 2,03 (с ушир., 1H).

Пик 2 (19 мг), $[\alpha]_D +9,0^\circ$ (с 0,26, CHCl_3), $R_f=20,05$, э.и.: 98, 48%; MS (ESI) m/z 537,22 $[M+1]^+$;

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,39 (с, 4H), 7,05-6,98 (м, 5H), 5,97 (т, $J=56,8$ Гц, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,19 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,74 (д, $J=74,1$, 1H), 3,18 (с ушир., 1H), 2,89 (с ушир., 2H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,13 (с ушир., 1H).

Пример 287. гас-4-((4bS,5R,7S,7aR)-4b,5-дигидроксид-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 287F)



Синтез гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-7,7a-дигидроспиро[циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5,2'-оксиран]-4b(6H)-ола (2).

К раствору триметилсульфоксоний йодида (0,38 г, 1,76 ммоль) в диметилсульфоксиде (2 мл) добавляли 1,0М трет-бутоксид калия (1,65 мл, 1,65 ммоль) в тетрагидрофуране при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до -5°C и гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-он (1, 0,50 г, 1,10 ммоль) в смеси диметил сульфоксида (2 мл) и тетрагидрофурана (2 мл) медленно добавляли в течение 5 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили добавлением холодной воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали холодной водой, соевым раствором, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Полученный сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 2%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-7,7a-дигидроспиро[циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5,2'-оксиран]-4b(6H)-ола (2). Выход: 0,17 г, 33%; MS (ESI) m/z 466,10 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3).

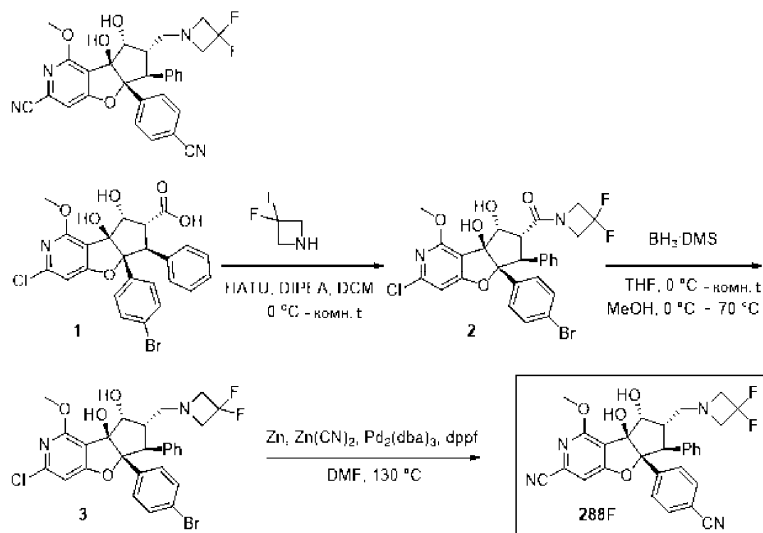
В закупоренном пузырьке раствор соединения гас-(4bR,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-7,7a-дигидроспиро[циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5,2'-оксиран]-4b(6H)-ола (2, 0,1 г, 0,215 ммоль) и морфолина (0,092 мл, 1,07 ммоль) в этаноле нагревали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный сырой продукт растирали с диэтиловым эфиром. Полученное твердое вещество снова растирали с пентаном и высушивали с получением гас-(4bS,5R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3). Выход 0,040 г, 34,0%; MS (ESI) m/z 553,28 [M+1]⁺.

Синтез гас-4-((4bS,5R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 287F).

К раствору гас-(4bS,5R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3, 0,050 г, 0,090 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) цианид цинка (0,064 г, 0,54 ммоль) и цинковую пыль (0,001 г, 0,01 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,0024 г, 0,0027 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,001 г, 0,0018 ммоль), реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 5 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ. После очистки соединение загружали на колонку Phenomenex (strata-X-C) и элюировали в 5%-м метанольном растворе аммиака для получения чистого гас-4-((4bS,5R,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 287F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,01 г, 22%; MS (ESI) m/z 500,3 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 8,16 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,12-7,03 (м, 5H), 5,57 (с, 1H), 5,52 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,70 (дд, J=5,6, 14,8 Гц, 1H), 3,49 (с ушир., 4H), 2,93-2,89 (м, 1H), 2,66-2,51 (м, 3H), 2,39-1,90 (м, 4H).

Пример 288. (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 288F)



Синтез гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (2).

К раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 2,0 г, 3,76 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0 °C добавляли 1-[бис(диметиламино)метил]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридин-3-оксид гексафторфосфат (2,14 г, 5,64 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (4,0 мл, 22,1 ммоль), реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, 3,3-дифторазетидин гидрохлорид (1,43 г, 11,2 ммоль) затем добавляли при той же температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 0-5% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (2) в форме твердого вещества желтого цвета. Выход: 2,00 г, 90%; MS (ESI) m/z 605,10 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (3).

К раствору гас-((5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-7-ил)(3,3-дифторазетидин-1-ил)метанона (2, 2,00 г, 3,6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0 °C комплекс боран-диметилсульфид (3,5 мл, 36,4 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 16 ч. После завершения реакционную массу гасили метанолом при 0 °C и нагревали с обратным холодильником в течение 10 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 5%-го метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,0 г, 51%; MS (ESI) m/z 593,19 $[M+1]^+$.

Синтез (5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-цианофенил)-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 288F).

К раствору гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (3, 1,0 г, 1,68 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) цианид цинка (1,15 г, 10,1 ммоль) и цинковую пыль (0,011 г, 0,168 ммоль) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,186 г, 0,336 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,153 г, 0,168 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 130 °C в течение 2 ч. После завершения реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали холодной водой. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с использованием 2-3% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5a-

(4-цианофенил)-7-(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 288F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,50 г, MS (ESI) m/z 531,23 $[M+1]^+$. Энантимеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IA (4,6×250) мм, 5 мкм]: CO₂/MeOH/TEA (80:20:0,2)].

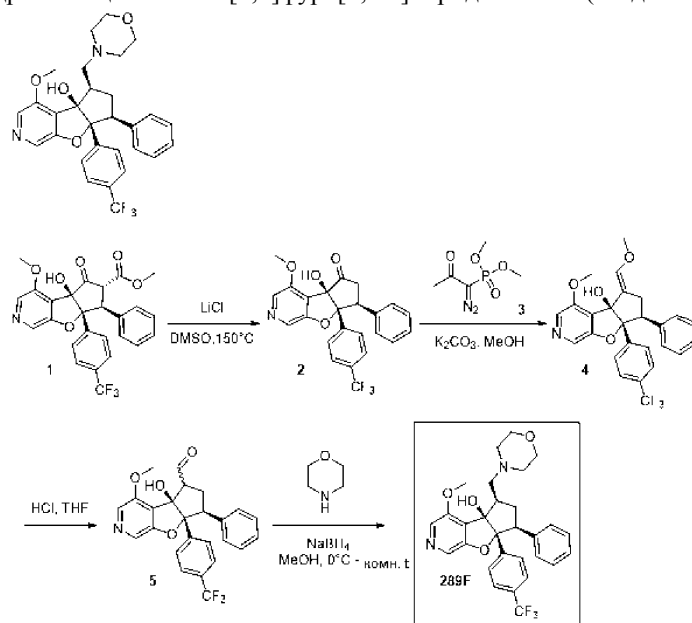
Пик 1 (160 мг), R_t =2,416 мин, э.и.: 99,78%, $[\alpha]_D$ -89,4° (с 0,25, CHCl₃); MS (ESI) m/z 531,23 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,56-7,51 (м, 3H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,11-7,07 (м, 2H), 7,01 (д, J=7,6 Гц, 3H), 5,88 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (д, J=74,0 Гц, 1H), 3,64 (с ушир., 3H), 3,06-2,99 (м, 1H), 2,79-2,74 (м, 1H), 2,58-2,37 (м, 2H).

Пик 2 (170 мг), R_t =4,573 мин, э.и.: 99,32%, $[\alpha]_D$ +71,9° (с 0,35, CHCl₃) MS (ESI) m/z 531,23 $[M+1]^+$;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) 7,55-7,50 (м, 3H), 7,34 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,08-7,07 (м, 2H), 7,01 (д, J=6,8 Гц, 3H), 5,87 (с, 1H), 5,42 (с, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (д, J=74,0 Гц, 1H), 3,64 (с ушир., 3H), 3,03-2,98 (м, 1H), 2,80-2,73 (м, 1H), 2,58-2,38 (м, 2H).

Пример 289. гас-(4bR,7S,7aR)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-7а-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7а-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ол (соед. № 289F)



Синтез гас-(4bR,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-7а-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-она (2).

К раствору гас-метил-(4bR,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-5-оксо-7-фенил-7а-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксилата (1, 2,0 г, 3,98 ммоль) в диметил сульфоксиде (20 мл) добавляли хлорид лития (0,50 г, 11,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 150°С в течение 15 мин. После завершения реакцию массу охлаждали до комнатной температуры и гасили холодной водой. Полученное твердое вещество фильтровали, промывали водой и затем растворяли в дихлорметане. Слой дихлорметана высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении для получения сырого продукта. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (100-200 меш) с элюированием дихлорметаном с получением гас-(4bR,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-7а-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-она (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,15 г, 75%; MS (ESI) m/z 442,2 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bR,7S,7aR,E)-4-метокси-5-(метоксиметилен)-7-фенил-7а-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7а-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b-ола (4).

К раствору гас-(4bR,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-7а-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-она (2, 1,30 г, 2,94 ммоль) в метаноле (15 мл) при 0°С добавляли диметил-(1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (3, 0,84 г, 4,42 ммоль), затем карбонат калия (0,81 г, 5,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 мин, затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл). Осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой, н-пентаном и высушивали под вакуумом с получением гас-(4bR,7S,7aR,E)-4-метокси-5-(метоксиметилен)-7-фенил-7а-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7а-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро [2,3-с]пиридин-4b-ол (4) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,1 г, 79,7%; MS (ESI) m/z 470,25 $[M+1]^+$.

Синтез гас-(4bR,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-7а-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7а-тетрагидро-5Н-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-5-карбальдегида (5).

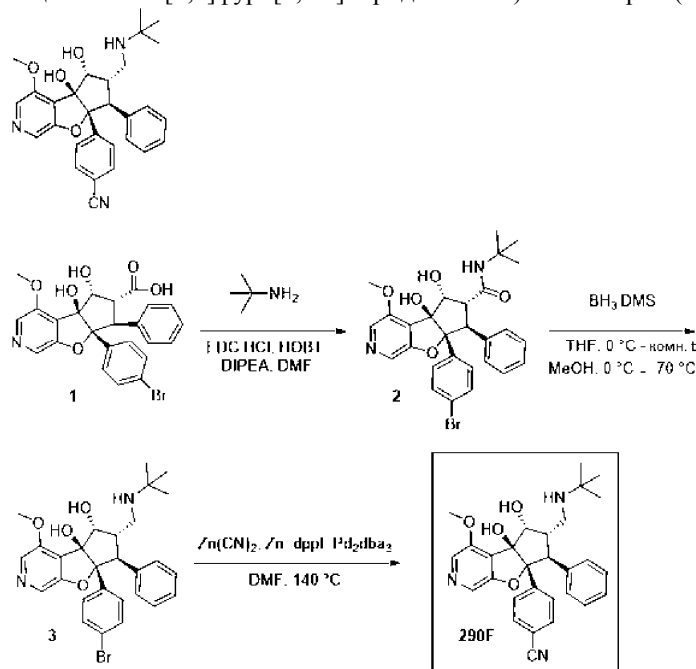
К раствору гас-(4bR,7S,7aR,E)-4-метокси-5-(метоксиметил)-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (4, 1,0 г, 2,13 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C добавляли бн. соляную кислоту (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию массу охлаждали и нейтрализовали добавлением насыщенного бикарбоната натрия до pH ~7 и экстрагировали этилацетатом, органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, полученный сырой продукт растирали в н-пентане и фильтровали с получением гас-(4bR,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-карбальдегида (5) в форме твердого вещества бледно-желтого цвета. Выход: 0,62 г, 64%; MS (ESI) m/z 454,26 [M-1]⁻.

Синтез гас-(4bR,5R,7S,7aR)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 289F).

К раствору гас-(4bR,7S,7aR)-4b-гидрокси-4-метокси-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-5-карбальдегида (5, 0,61 г, 1,34 ммоль) в метаноле (20 мл) при 0°C добавляли морфолин (0,68 мл, 6,7 ммоль) и (каталитическое количество) уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Затем боргидрид натрия (0,05 г, 1,34 ммоль) добавляли при 0°C и реакцию смесь перемешивали в течение еще 3 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь гасили водой со льдом и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой отделяли и высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением гас-(4bR,5R,7S,7aR)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-7a-(4-(трифторметил)фенил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b-ола (соед. № 289F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 10 мг, 1,4%; MS (ESI) m/z 527,27 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,17 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,36 Гц, 2H), 7,40 (д, J=8,20 Гц, 2H), 7,07-6,95 (м, 5H), 5,70 (с, 1H), 3,96 (м, 4H), 3,80-3,52 (м, 6H), 3,08-2,58 (м, 5H), 2,28 (м, 2H).

Пример 290. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(трет-бутиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 290F)



Синтез гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(трет-бутил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоновой кислоты (1, 5,0 г, 10,0 ммоль) в N,N-диметилформамиде (50 мл) при 0°C добавляли 2-метилпропан-2-амин (6,0 г, 50,0 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (11,0 мл, 60,0 ммоль), N-(3-Диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (5,70 г, 30,0 ммоль) и 1-гидроксибензотриазол (4,50 г, 30,0 ммоль), реакцию смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакцию смесь разбавляли ледяной водой для получения твердого вещества. Это твердое вещество фильтровали, и осадок после фильтрации растворяли в 10%-м метаноле в дихлорметане. Органический слой высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали хроматографией на колонке с использованием силикагеля (100-200 меш) и 0-4% метанола в

дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(трет-бутил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,80 г, 32%; MS (ESI) m/z 553,41 [M+1]⁺.

Синтез гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(трет-бутиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3).

К раствору гас-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-N-(трет-бутил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (2, 1,8 г, 3,20 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C комплекс боран-диметилсульфид (4,50 мл, 48,0 ммоль) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 16 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом при 0°C и нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. После завершения растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сырого продукта, который очищали хроматографией на колонке с использованием силикагеля (100-200 меш) и 0-15% метанол в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(трет-бутиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 1,40 г, 82,3%; MS (ESI) m/z 539,45 [M+1]⁺.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(трет-бутиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 290F).

К раствору гас-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-6-(трет-бутиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3, 1,40 г, 2,50 ммоль) в N,N-диметилформамиде (20,0 мл) добавляли цианид цинка (1,70 г, 15,0 ммоль) и цинковую пыль (0,081 г, 1,25 ммоль), реакционную смесь дегазировали под аргоном в течение 15 мин, к реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,114 г, 0,125 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,14 г, 0,25 ммоль), дегазировали в течение дополнительных 5 мин и смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. После завершения реакцию массу разбавляли ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, высушивали над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который очищали хроматографией на колонке с использованием силикагеля (100-200 меш) и 0-15% метанола в дихлорметане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали с получением гас-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-(трет-бутиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 0,820 г, (рацемическая смесь) 65%; MS (ESI) m/z 486,49 [M+1]⁺. Энантиомеры разделяли хиральной SFC [chiralpak IG (4,6×150) мм, 5 мкм], CO₂/0,1% TEA в EtOH=(60/40).

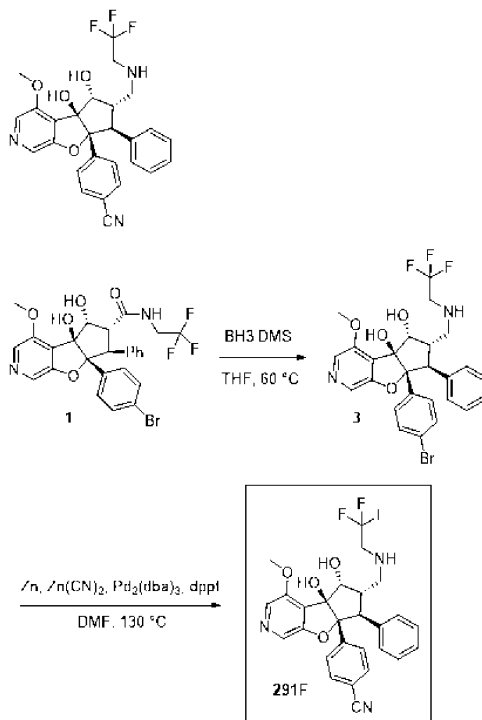
Пик 1 (соед. № 290F, 55 мг), [α]_D -34,2° (с 0,25, CHCl₃), R_t=1,73 мин, э.и.: 99,9%; MS (ESI) m/z 486,36 [M+1]⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,48 (д, J=8, 7 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,00-6,98 (м, 3H), 5,76 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 1H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,62-2,57 (м, 2H), 1,57-1,52 (с, 1H), 0,98 (с, 9H).

Пик 2 (58 мг) [α]_D +28,5° (с 0,27, CHCl₃), R_t=2,42 мин, э.и.: 99,88%; MS (ESI) m/z 486,32 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (д, J=8,44 Гц, 2H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,09-7,05 (м, 2H), 7,00-6,98 (м, 3H), 5,77 (с, 1H), 5,66 (с, 1H), 4,54 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,85 (с, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,62-2,56 (м, 2H), 1,64 (с, 1H), 0,94 (с, 9H).

Пример 291. 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрил (соед. № 291F)



Синтез *гас*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3).

К раствору *гас*-(4bS,5R,6R,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-N-(2,2,2-трифторэтил)-4b,6,7,7a-тетрагидро-5H-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-6-карбоксамида (1, 1,20 г, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) боран-диметилсульфид (1,90 мл, 19,0 ммоль) добавляли при 0 °С и смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. После завершения реакцию массу гасили метанолом (10,0 мл) и снова нагревали в течение 16 ч при 60 °С. Реакционную смесь концентрировали с получением *гас*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3) в форме твердого вещества грязно-белого цвета. Выход: 1,0 г, 85%; MS (ESI) *m/z* 565,1 [M+1]⁺.

Синтез 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 291F).

К раствору *гас*-(4bS,5R,6S,7S,7aR)-7a-(4-бромфенил)-4-метокси-7-фенил-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-5,6,7,7a-тетрагидро-4bH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-4b,5-диола (3, 1,0 г, 1,7 ммоль) в N,N-диметилформамиде (15,0 мл) цианид цинка (1,24 г, 10,6 ммоль) и цинк (0,115 г, 1,7 ммоль) добавляли при комнатной температуре и дегазировали смесь аргоном в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (0,029 г, 0,05 ммоль), трис(дибензилиденацетон) дипалладий (0,048 г, 0,05 ммоль) и дегазацию продолжали в течение еще 5 мин. Реакционную смесь нагревали при 140 °С в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и пропускали через слой целита. Фильтрат разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органический слой отделяли, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. Сырой продукт очищали Combi-flash (4,0 г, колонка RediSep) с использованием 30-70% этилацетата в гексане в качестве элюента. Желаемые фракции концентрировали при пониженном давлении. Соединение повторно очищали с обратной фазой и желаемые фракции лиофилизировали с получением *гас*-4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-4b,5,6,7-тетрагидро-7aH-циклопента[4,5]фуоро[2,3-с]пиридин-7a-ил)бензонитрила (соед. № 291F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 513 мг, 56%. Энантиомеры разделяли хиральной SFC [Chiralpak IG (4,6×250) мм, 5 мкм]; CO₂/0,1% TEA в EtOH= (60/40);

пик 1 (108 мг), [α]_D +29,5° (с 0,26, CHCl₃), R_f=1,84, э.и. > 99%; MS (ESI) *m/z* 512,27 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 98,7%;

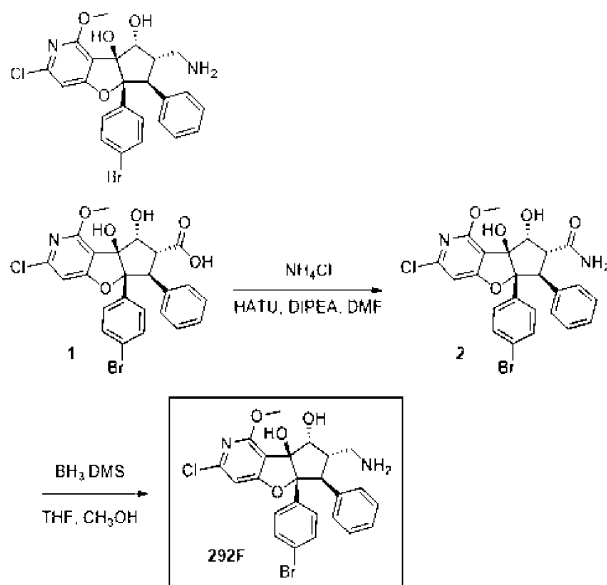
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,08-6,97 (м, 5H), 5,71 (с, 1H), 5,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,54 (т, J=4,7 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,73 (д, J=74,1 Гц, 1H), 3,27-3,14 (м, 3H), 2,75-2,70 (м, 1H), 2,39 (с ушир., 1H).

Пик 2 (117 мг), [α]_D -30,7° (с 0,27, CHCl₃), R_f=2,23, э.и. > 95%; MS (ESI) *m/z* 512,27 [M+1]⁺; СВЭЖХ: 95,7%;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,06 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,50 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,37 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,08-6,97 (м, 5H), 5,71 (с, 1H), 5,14 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,54 (т, J=4,8 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,73 (д, J=74,1 Гц,

1H), 3,27-3,14 (м, 3H), 2,75-2,70 (м, 1H), 2,38 (с ушир., 1H).

Пример 292. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диол (соед. № 292F)



Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2).

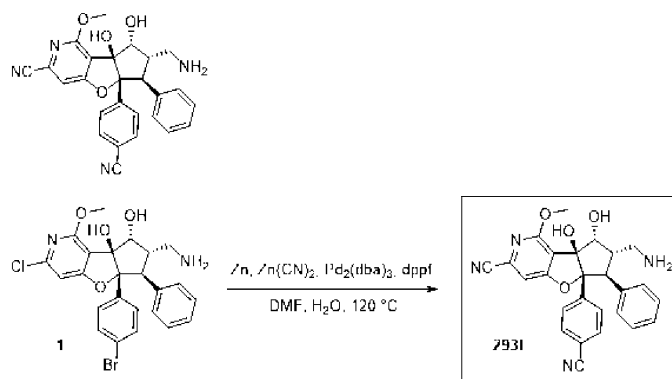
К перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (1, 0,1 г, 0,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли HATU (69,77 мг, 0,18300 ммоль) и затем DIPEA (0,15 мл, 0,87000 ммоль). Через 1 ч LCMS (в метаноле) показала полное потребление исходного материала, после чего хлорид аммония добавляли в одной части. Реакционную смесь перемешивали еще 65 ч, после чего смесь выливали на воду и разбавляли этилацетатом. Органическое вещество промывали насыщ. хлоридом аммония, водой и соевым раствором, затем высушивали над сульфатом магния, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме с получением гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2). Этот материал использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (ESI) m/z 531,1, 533,1 [M+1]⁺.

Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 292F).

К перемешиваемому раствору гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксамида (2, 0,09 г, 0,16300 ммоль) в THF (2,5 мл) добавляли по каплям боран диметилсульфид (0,84 мл, 1,68 ммоль). Через 3,5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно добавляли MeOH (1 мл) с энергичным выделением газа. Реакционную смесь затем нагревали до 60°C и проверяли LCMS. Через 20 ч после добавления метанола пузырек охлаждали до комнатной температуры и растворитель удаляли в вакууме. Остаток забирали в смеси дихлорметана и метанола, затем очищали на ионообменной колонке Strata, промывая сначала ацетонитрилом и MeOH (два раза каждым), затем элюируя продукт несколькими промывками раствором 5% NH₄OH, 20% дихлорметана и 75% MeOH. Растворитель удаляли в вакууме и остаток забирали в смеси воды и ацетонитрила. Этот раствор замораживали и лиофилизировали с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-5a,6,7,8-тетрагидро-8aH-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8a-диола (соед. № 292F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 69 мг, 81%. LCMS (ESI) m/z 517,1, 519, 1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,21 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,10-7,00 (м, 4H), 6,99 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,93 (д, J=7,3 Гц, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 4,50 (с, 1H), 3,63 (д, J=74,4 Гц, 1H), 2,95 (с, 2H), 2,59 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,52 (дд, J=72,7, 3,5 Гц, 1H).

Пример 293. гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5a-(4-цианофенил)-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. № 293F)

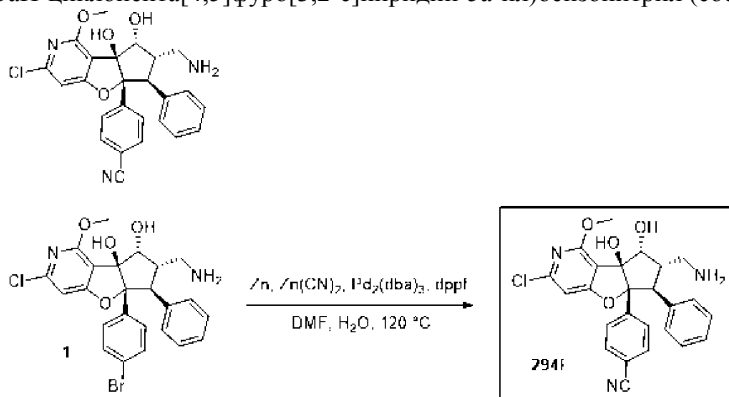


Синтез гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 293F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (1, 0,03 г, 0,056 ммоль), дицианоцинк (46 мг, 0,39 ммоль), dppf (31 мг, 0,056 ммоль) и цинк (4 мг, 0,056 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,56 мл) и 0,056 мл воды. Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (22 мг, 0,024 ммоль), пузырек закупоривали и перемешивали при 120°C. Через 45 мин LCMS показала, что продукт и хлорциано-продукт были главными компонентами. Смесь охлаждали до комнатной температуры через 1 ч, разбавляли метанолом и несколькими каплями DMSO, затем фильтровали через целит. Фильтр несколько раз промывали метанолом, содержащим небольшое количество DMSO. Летучие растворители удаляли в вакууме, остаток разбавляли DMSO и очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрила (соед. № 293F). Выход: 6,0 мг, 23%. LCMS (ESI) m/z 455,1 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,58 (с, 1H), 7,56 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,27 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,13-7,01 (м, 4H), 7,00-6,91 (м, 4H), 6,49 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,68-4,55 (м, 1H), 3,89 (с, 2H), 3,83-3,73 (м, 1H), 2,90 (с, 1H).

Пример 294. гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. № 294F)

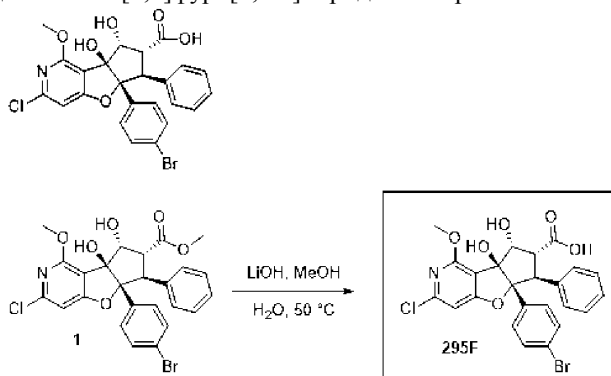


Синтез гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 294F).

гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-5а-(4-бромфенил)-3-хлор-1-метокси-6-фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (1, 0,03 г, 0,056 ммоль), дицианоцинк (46 мг, 0,39 ммоль), dppf (31 мг, 0,056 ммоль) и цинк (4 мг, 0,056 ммоль) в N,N-диметилформамиде (0,56 мл) и воде (0,056 мл). Добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (22 мг, 0,024 ммоль), пузырек закупоривали и перемешивали при 120°C. Через 45 мин LCMS показала, что продукт и бис-цианированный продукт были главными компонентами. Смесь охлаждали до комнатной температуры через 1 ч, разбавляли метанолом и несколькими каплями DMSO, затем фильтровали через целит. Фильтр несколько раз промывали метанолом, содержащим небольшое количество DMSO. Летучие растворители удаляли в вакууме, остаток разбавляли DMSO и очищали ВЭЖХ с обратной фазой с получением гас-4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(аминометил)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрила (соед. № 294F). Выход: 7,5 мг, 28%. LCMS (ESI) m/z 464,2, 466,4 [M+1]⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,55 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,26 (д, J=8,6 Гц, 2H), 7,06 (dq, J=73,4, 7,1 Гц, 4H), 7,00-6,89 (м, 2H), 6,49 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 4,61-4,52 (м, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,79 (д, J=74,5 Гц, 1H), 2,91 (с ушир., 1H).

Пример 295. гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (соед. № 295F)



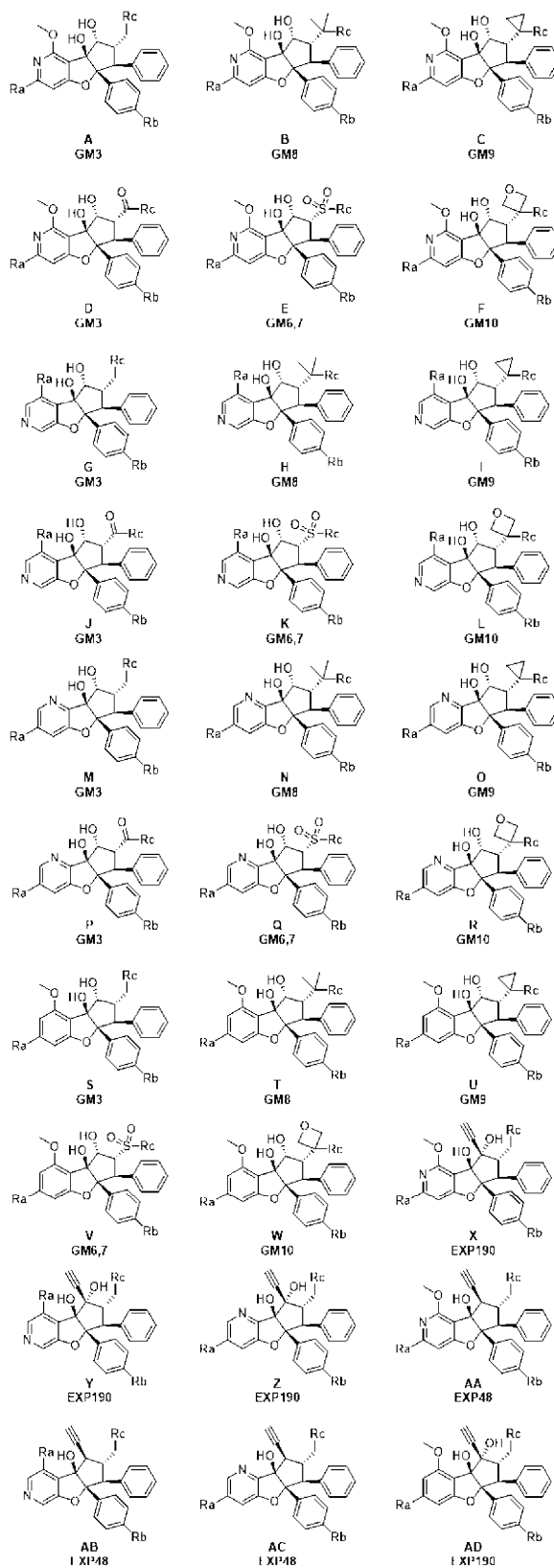
Синтез гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (соед. № 295F).

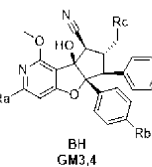
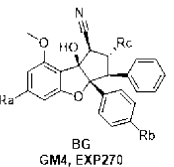
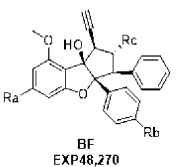
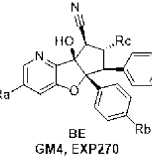
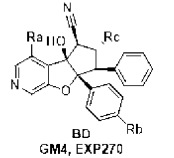
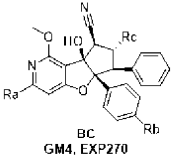
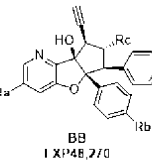
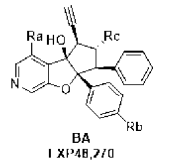
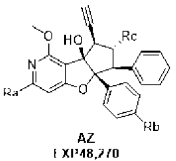
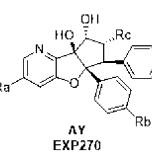
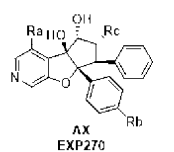
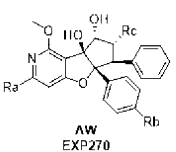
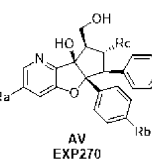
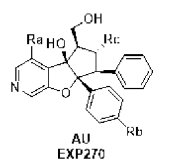
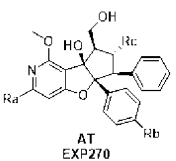
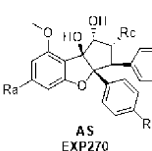
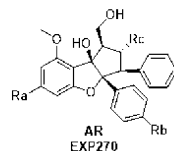
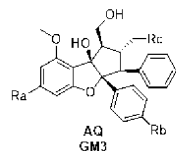
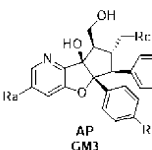
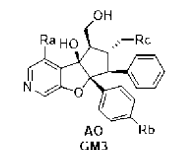
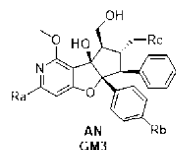
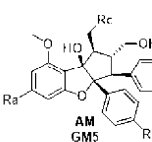
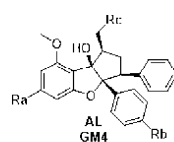
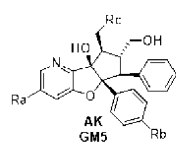
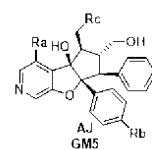
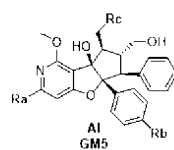
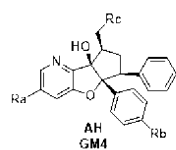
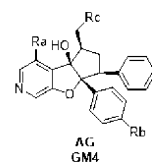
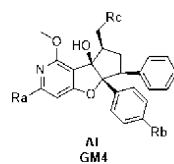
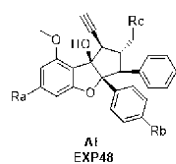
К перемешиваемому раствору гас-метил(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоксилата (1, 1,09 г, 1,99 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли воду (4 мл) и затем гидроксид лития (477 мг, 19,9 ммоль). Полученную желтую реакционную смесь энергично перемешивали и нагревали при 50°C с обратным холодильником в течение 4,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C холодной ванной и 1н. соляную кислоту в воде (19,9 мл, 19,9 ммоль) добавляли при энергичном перемешивании. Еще несколько капель 1н. соляной кислоты добавляли для легкого подкисления смеси. Большую часть метанола удаляли на ротационном испарителе. Остаток экстрагировали три раза дихлорметаном. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали на ротационном испарителе и высушивали под высоким вакуумом при 40°C в течение ночи с получением сырого продукта гас-(5aR,6S,7R,8R,8aS)-5a-(4-бромфенил)-3-хлор-8,8a-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5a,7,8,8a-тетрагидро-6H-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-7-карбоновой кислоты (соед. № 295F) в форме твердого вещества белого цвета. Выход: 961 мг, 90%; MS (ESI) m/z 532,1, 534,0 $[M+1]^+$;

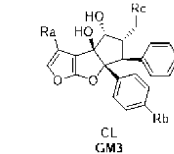
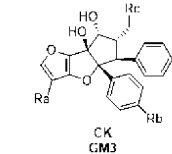
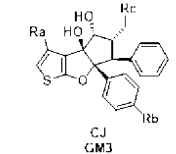
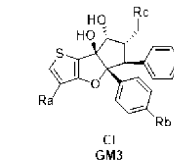
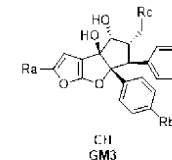
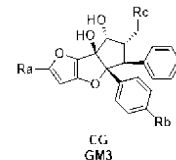
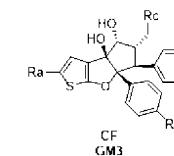
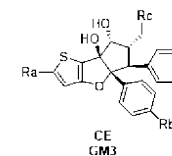
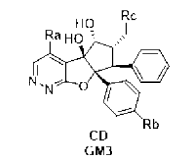
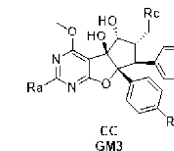
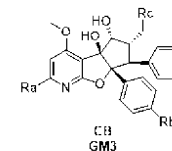
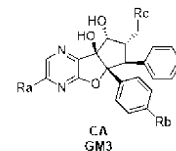
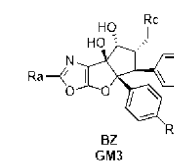
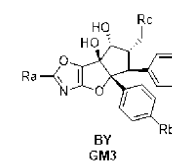
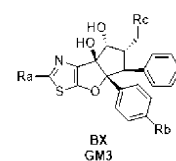
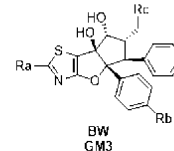
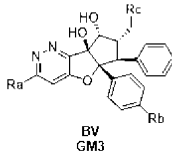
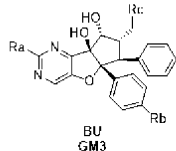
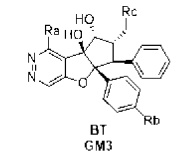
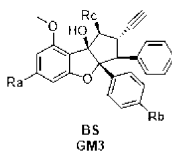
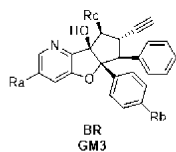
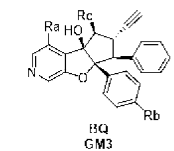
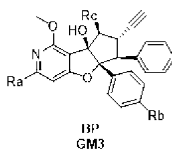
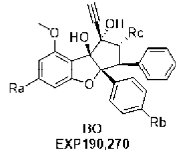
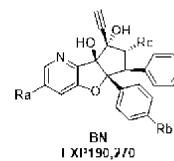
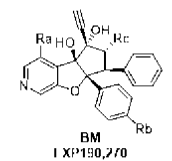
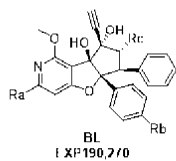
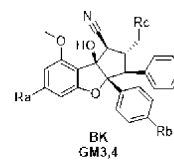
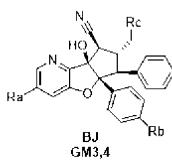
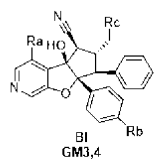
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23 (с, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 7,06 (м, 2H), 7,03-6,94 (м, 5H), 6,93 (с, 1H), 5,62 (д, $J=8,3$ Гц, 2H), 4,62 (т, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=73,9$ Гц, 1H), 3,95 (дд, $J=74,0$, 5,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 3H).

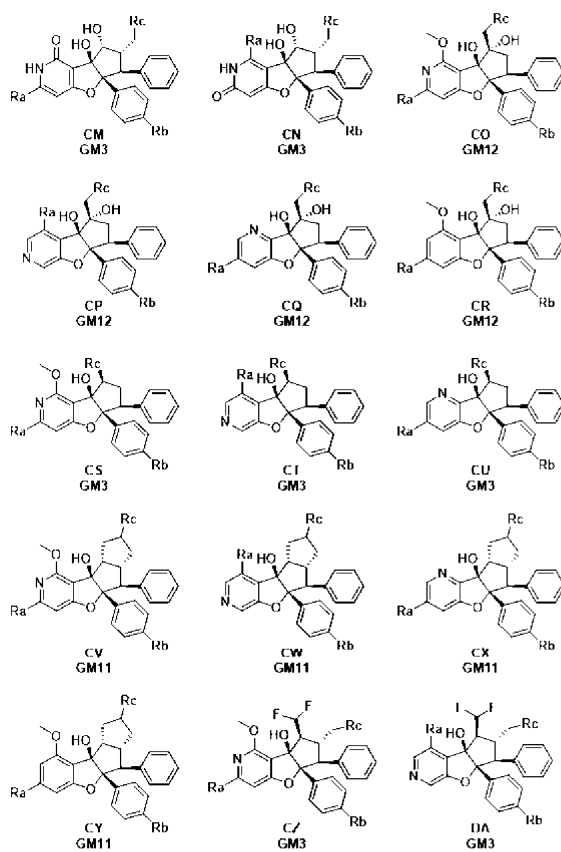
Пример 296. Следующие соединения, обозначенные ниже как соединения A-DQ, могут быть синтезированы специалистом согласно процедурам, представленным в обозначенных общих способах (GM) и/или отдельных примерах (EXP). Соединения содержат заместители R_a , R_b и R_c , определенные в табл. 1. Например, первое соединение ниже является соединением A, и оно может быть получено из подходящих исходных материалов согласно процедурам, описанным в общем способе (GM) 3 или GM3.

Соединения - DQ









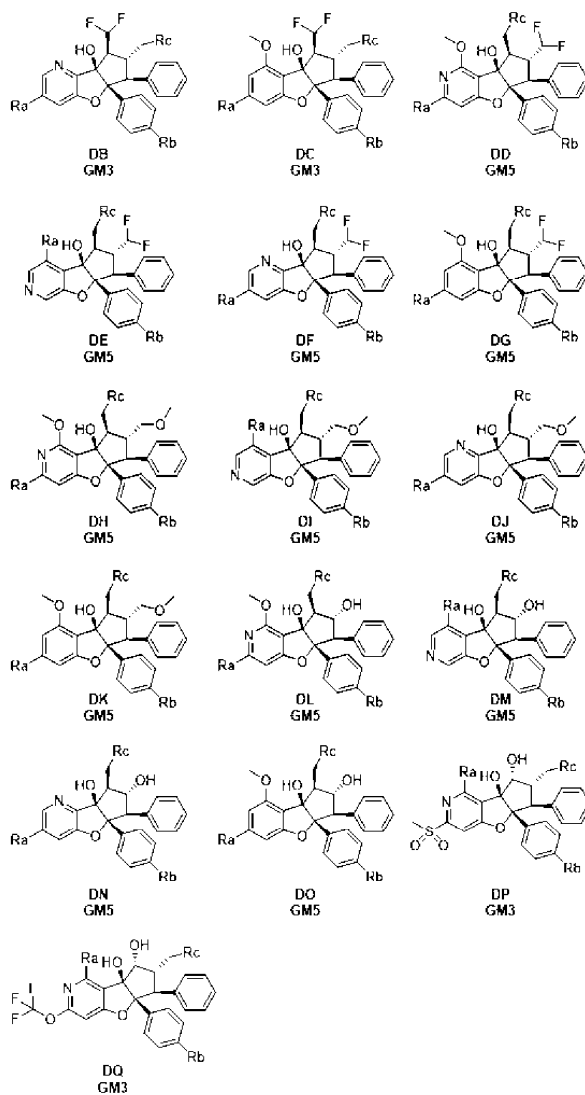


Таблица 1

Ra	Rb	Rc
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	

Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	

Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	

Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	

Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	

Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	

Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	

Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	

Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	

Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₃ H	
Cl	CF ₃	

Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
Cl	Cl	
Cl	CN	
Cl	CF ₂ H	
Cl	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	

[illegible]

CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	

CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	

CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	

CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	

CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	

CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	

CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₃ H	
CN	CF ₃	

CN	Cl	---CH_3
CN	CN	---CH_3
CN	CF ₃ H	---CH_3
CN	CF ₃	---CH_3
CN	Cl	---
CN	CN	---
CN	CF ₃ H	---
CN	CF ₃	---
CN	Cl	---
CN	CN	---
CN	CF ₃ H	---
CN	CF ₃	---
CN	Cl	---
CN	CN	---
CN	CF ₃ H	---
CN	CF ₃	---
CN	Cl	---
CN	CN	---
CN	CF ₃ H	---

CN	CF ₃	---
CN	Cl	---
CN	CN	---
CN	CF ₃ H	---
CN	CF ₃	---
CN	Cl	---
CN	CN	---
CN	CF ₃ H	---
CN	CF ₃	---
CN	Cl	---
CN	CN	---
CN	CF ₃ H	---
CN	CF ₃	---
CN	Cl	---
CN	CN	---
CN	CF ₃ H	---
CN	CF ₃	---
CN	Cl	---
CN	CN	---
CN	CF ₃ H	---
CN	CF ₃	---
CN	Cl	---
CN	CN	---
CN	CF ₃ H	---
CN	CF ₃	---
CN	Cl	---
CN	CN	---

CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	

CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
CN	Cl	
CN	CN	
CN	CF ₂ H	
CN	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	

OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	

OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	

OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₂ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	

OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	

OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	

OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	

OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	

OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	

OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	

OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	

OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	

OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	

OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	

OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF3H	
OMe	CF3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF3H	
OMe	CF3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF3H	
OMe	CF3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF3H	
OMe	CF3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF3H	

OMe	CF3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF3H	
OMe	CF3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF3H	
OMe	CF3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF3H	
OMe	CF3	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF3H	
OMe	CF3	
OMe	Cl	
OMe	CN	

OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
OMe	Cl	
OMe	CN	
OMe	CF ₃ H	
OMe	CF ₃	
H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	
H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	
H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	
H	Cl	

H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	
H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	
H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	
H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	
H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	

H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	
H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	
H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	
H	Cl	
H	CN	
H	CF ₃ H	
H	CF ₃	

Пример 297. Пролиферация клеток.

Человеческие опухолевые клеточные линии культивировали в подходящих средах (DMEM и RPMI), дополненных пенициллином G (100 Ед/мл), стрептомицином (100 мкг/мл), 10%-м FBS в увлажненной атмосфере 5% CO₂ при 37°C. Экспоненциально растущие клетки высевали в плотности 2500 клеток/лунка в 96-луночных планшетах до обработки лекарственными средствами. На следующий день клетки обрабатывали либо DMSO (контрольный носитель), либо ингибиторами eIF4A в подходящей дозе в течение 72 ч при 37°C. После обработки соединениями пролиферацию клеток оценивали тестом CellTiter-Glo (Promega, Мэдисон WI) согласно инструкциям производителя. Кривые доза-эффект выстраивали нелинейной регрессией (сигмовидная модель доза-ответ), используя KaleidaGraph (Synergy Software, Рэдинг PA), и вычисляли значения IC₅₀.

Результаты этих тестов с человеческими клетками рака молочной железы MDA-MB-231 приведены ниже в табл. 2. Значения IC₅₀ менее 100 нМ отмечены как «+ + +», от 100 до 1000 нМ отмечены как «++», и более 1000 нМ отмечены как «+» (NA означает "нет данных").

Таблица 2

Тест пролиферации клеток MDA-MB-2 31 (IC₅₀)

Соед. No.	IC ₅₀	Соед. No.	IC ₅₀
1F	++	2F	++
3F	+++	4F	++
5F	++	6F	++
7F	++	8F	++
9F	+	10F	+
11F	++	12F	+
13F	+	14F	++
15F	+	16F	++

037370

17F	++	18F	+++
19F	++	20F	+++
21F	+	22F	++
23F	+	24F	+
25F	+	26F	++
27F	++	28F	++
29F	+	30F	++
31F	+	32F	+
33Fa	++	33Fb	+
34F	+	35F	+
36F	+	37F	+
38F	+	39F	++
40Fa	NA	40Fb	++
40Fc	NA	41Fa	+
41Fb	++	41Fc	+
42F	++	43F	+
44F	+	45F	+
46F	+	47F	+
48F	+	49F	++
50F	++	51F	++
52F	++	53F	+++
54F	++	55F	++
56F	+	57F	+
58F	+	59F	+
60F	+	61F	+
62F	++	63F	+
64F	+++	65F	++
66F	+++	67F	++
68F	++	69F	++
70F	++	71F	+++
72F	++	73F	+++
74F	+++	75F	++
76F	+++	77F	+++
78F	++	79F	+
80F	+	81F	+++
82F	+	83F	+++
84F	+	85F	+
86F	+	87F	+++
88F	+++	89F	+++
90F	+++	91F	+
92F	+	93F	+
94F	+	95F	++
96F	+	97F	++
98F	++	99F	+
100F	+	101F	++
102F	++	103F	+++

037370

104F	++	105F	+
106F	++	107F	++
108F	++	109F	++
110F	++	111F	+++
112F	++	113F	++
114F	+++	115F	++
116F	+++	117F	+
118F	++	119F	++
120F	+++	121F	++
122F	++	123F	++
124F	++	125F	+
126F	++	127F	++
128F	++	129F	+
130F	+	131F	+
132F	+	133F	+
134F	NA	135F	+++
136F	+++	137F	+++
138F	+++	139F	+++
140F	+++	141F	++
142F	+++	143F	+++
144F	+++	145F	+++
146F	+++	147F	+++
148F	+	149F	+
150F	+++	151F	+++
152F	+++	153F	++
154F	++	155F	++
156Fa	+++	156Fb	+++
156Fc	+++	157Fa	++
157Fb	++	157Fc	++
158Fa	+++	158Fb	+++
158Fc	+++	159Fa	+++
159Fb	+++	159Fc	+++
160Fa	++	160Fb	+
161F	+	162F	++
163F	++	164F	++
165F	++	166F	++
167F	++	168F	+
169F	+	170F	+++
171F	++	172F	+++
173F	+++	174F	+++
175F	+++	176F	++
177F	++	178F	+++
179F	+++	180F	+++
181F	+++	182F	+++
183F	+++	184F	+++
185F	+++	186F	+++

187F	+++	188F	+++
189F	++	190F	++
191F	++	192F	+
193F	++	194F	+
195F	++	196F	+++
197F	++	198Fa	+++
198Fb	+++	199F	+++
200F	+++	201	+++
202F	+++	203F	+++
204F	+++	205F	+++
206F	+++	207Fa	++
207Fb	++	208Fa	++
208Fb	++	209F	+++
210F	+++	211Fa	+++
211Fb	+++	212F	+++
213F	+++	214F	++
215F	+++	216F	+++
217F	+++	218F	+++
219F	+++	220F	+++
221F	+++	222F	+++
223F	NA	224F	+++
225F	+++	226F	+++
227F	+	228F	+
229F	+++	230F	+++
231F	+++	232F	+++
233F	++	234F	+
235F	+++	236F	++
237F	+++	238F	++
239F	+++	240F	++
241F	+++	242F	++
243F	++	244F	+++
245F	++	246F	++
247F	+++	248F	+++
249F	+++	250F	+
251F	+++	252F	+++
253F	+++	254F	+++
255F	++	256F	+++
257F	+++	256F	+++
257F	+++	258F	+++
259F	++	260F	+++
261F	+++	262F	+++
263F	+++	264F	+++
265F	++	266F	+++
267F	++	268F	++
269F	+++	270F	++
271F	++	272F	+++

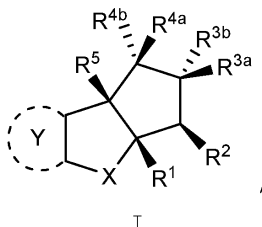
273F	+++	274F	++
275F	+++	276F	++
277F	+++	278F	++
279F	+++	280F	++
281F	++	282F	++
283F	++	284F	++
285F	++	286F	++
287F	+	288F	+++
289F	++	290F	++
291F	++	292F	+++
293F	+++	294F	+++
295F	+++		

Различные варианты осуществления, описанные выше, могут быть скомбинированы для обеспечения других вариантов осуществления. Все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, иностранные заявки на патенты и непатентные публикации, упомянутые в этом описании и/или перечисленные на листе данных о заявке, полностью включены в настоящую заявку ссылкой. Аспекты вариантов осуществления могут быть при необходимости модифицированы для использования концепций различных патентов, заявок и публикаций для обеспечения других вариантов осуществления.

Эти и другие изменения могут быть внесены в варианты осуществления в свете приведенного выше подробного описания. В целом, в следующей формуле изобретения использованные термины не должны быть истолкованы как ограничивающие объем формулы изобретения некоторыми вариантами осуществления, раскрытыми в описании и формуле, но должны быть истолкованы как включающие все возможные варианты осуществления вместе с полным объемом эквивалентов, на которые формула изобретения распространяется.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение согласно формуле (I)



или его стереоизомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли, в которой

X обозначает O;

Y обозначает 5- или 6-членный гетероарил;

R¹ и R² независимо обозначают арил или гетероарил;

R^{3a}, R^{3b}, R^{4a} и R^{4b} независимо обозначают H, галоген, CN, (C₁-C₈) алкил, (C₁-C₈) галогеналкил, (C₂-C₈) алкенил, (C₂-C₈) алкинил, OR⁹, NHR⁹, NR⁹R⁹, [(C₁-C₈) алкилен]OR⁹, [(C₁-C₈) алкилен]NHR⁹, [(C₁-C₈) алкилен]NR⁹R⁹, C(O)R⁸, C(O)NHR⁹, C(O)NR⁹R⁹, C(O)[(C₁-C₈) алкилен]NHR⁹, C(O)[(C₁-C₈) алкилен]NR⁹R⁹, CO₂R⁹, C(S)NHR⁹, C(S)NR⁹R⁹, SR⁹, S(O)R⁹, SO₂R⁹, SO₂NHR⁹, SO₂NR⁹R⁹, NH(CO)R⁸, NR⁹(CO)R⁸, NH(CO)NHR⁹, NH(CO)NR⁹R⁹, NR⁹(CO)NHR⁹, NR⁹(CO)NR⁹R⁹, P(O)(OH)(OR⁹), P(O)(OR⁹)(OR⁹), арил, гетероарил, циклоалкил или гетероцикл;

R^{3a} и R^{3b}, R^{4a} и R^{4b} независимо вместе образуют оксо или (C₂-C₈) алкенил или циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; или

R^{3a} и R^{4a}, R^{3b} и R^{4b} и R⁵ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклоалкильное или гетероциклическое кольцо; или

R² и R^{3a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют бициклическую кольцевую систему;

R⁵ обозначает H, галоген, OH, CN, N₃, SR⁹, (C₁-C₈) алкил, (C₁-C₈) галогеналкил, O(C₁-C₈) алкил, O(C₁-C₈) галогеналкил, (C₂-C₈) алкинил, NHC(O)(C₁-C₈) алкил или гетероарил;

R⁸ обозначает H, (C₁-C₈) алкил, (C₁-C₈) галогеналкил, O(C₁-C₈) алкил, O(C₁-C₈) галогеналкил, циклоалкил, O(циклоалкил), гетероцикл, O(гетероцикл), арил, O(арил), гетероарил или O(гетероарил);

R⁹ обозначает H, (C₁-C₈) алкил, (C₁-C₈) галогеналкил, циклоалкил, гетероцикл, [(C₁-C₈) алкилен]гетероцикл, арил, [(C₁-C₈) алкилен]арил или гетероарил;

причем два R⁹ вместе с атомом азота, к которому они присоединены в NR⁹R⁹, [(C₁-C₈) алкилен]

NR^9R^9 , $\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$, $\text{C(O)}[(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ алкилен}]\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{C(S)NR}^9\text{R}^9$, $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{NH(CO)NR}^9\text{R}^9$ или $\text{NR}^9(\text{CO)NR}^9\text{R}^9$, могут образовывать гетероциклическое кольцо;

причем любой алкил, алкенил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил или арил может быть замещен 1, 2 или 3 группами, выбранными из OH , CN , SH , SO_2NH_2 , $\text{SO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, галогена, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ алкила, $\text{N}[(\text{C}_1\text{-C}_4) \text{ алкил}]_2$, C(O)NH_2 , COOH , COOMe , ацетила, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила, $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкенила, $(\text{C}_2\text{-C}_8)$ алкинила, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкила и тиио $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкила;

или причем любой $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, циклоалкил или гетероциклил может быть замещен оксогруппой;

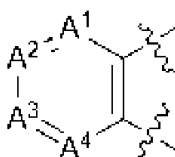
арил представляет собой 6-18-членную углеводородную кольцевую систему, содержащую водород, атомы углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо;

циклоалкил представляет собой 3-10-членный неароматический, моноциклический или полициклический углеводород и может включать конденсированную или мостиковую кольцевую систему;

гетероциклил представляет собой 3-18-членный насыщенный или ненасыщенный радикал, имеющий от одного до шести гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; и

гетероарил представляет собой радикал 5-14-членной кольцевой системы, имеющий от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее гетероатом.

2. Соединение по п.1, в котором 6-членный гетероарил для заместителя Y представляет собой



в котором

A^2 и A^4 обозначают N, A^1 обозначает CR^{10} и A^3 обозначает CR^{12} , причем R^{10} и R^{12} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 ;

A^2 обозначает N, A^1 обозначает CR^{10} , A^3 обозначает CR^{12} и A^4 обозначает CR^{13} , причем R^{10} , R^{12} и R^{13} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 ;

A^3 обозначает N, A^1 обозначает CR^{10} , A^2 обозначает CR^{11} и A^4 обозначает CR^{13} , причем R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 ; или

A^4 обозначает N, A^1 обозначает CR^{10} , A^2 обозначает CR^{11} и A^3 обозначает CR^{12} , причем R^{10} , R^{11} и R^{12} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 .

3. Соединение по п.2, в котором A^2 обозначает N, A^1 обозначает CR^{10} , A^3 обозначает CR^{12} и A^4 обозначает CR^{13} , причем R^{10} , R^{12} и R^{13} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 ; или

A^3 обозначает N, A^1 обозначает CR^{10} , A^2 обозначает CR^{11} и A^4 обозначает CR^{13} , причем R^{10} , R^{11} и R^{13} независимо обозначают H, CN, галоген или OR^9 .

4. Соединение по п.1, в котором R^1 и R^2 обозначают арил.

5. Соединение по п.1, в котором R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} и R^{4b} независимо обозначают H, галоген, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил, OH , CN , $[(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ алкилен}]\text{OR}^9$, $[(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ алкилен}]\text{NHR}^9$, $[(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ алкилен}]\text{NR}^9\text{R}^9$, C(O)NH_2 , C(O)NHR^9 , $\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$, CO_2R^9 , C(S)NH_2 , S(O)R^9 , SO_2R^9 , SO_2NHR^9 , $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$, гетероарил или циклоалкил, причем R^9 обозначает $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил, или причем два R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены в $[(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ алкилен}]\text{NR}^9\text{R}^9$, $\text{C(O)NR}^9\text{R}^9$ или $\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^9$, могут образовывать гетероциклическое кольцо.

6. Соединение по п.1, в котором R^{3b} обозначает $[(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ алкилен}]\text{NHR}^9$ или $[(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ алкилен}]\text{NR}^9\text{R}^9$, причем R^9 обозначает $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ галогеналкил, или причем два R^9 вместе с атомом азота, к которому они присоединены в $[(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ алкилен}]\text{NR}^9\text{R}^9$, могут образовывать гетероциклическое кольцо.

7. Соединение по п.6, в котором R^{3b} обозначает $[(\text{C}_1\text{-C}_8) \text{ алкилен}]\text{NR}^9\text{R}^9$ и R^9 обозначает $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил.

8. Соединение по п.1, в котором R^{4b} обозначает OH .

9. Соединение по п.1, в котором R^5 обозначает OH .

10. Соединение по п.1, в котором R^9 обозначает H или $(\text{C}_1\text{-C}_8)$ алкил.

11. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-((диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)фенил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. 147F),

4-((5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. 198aF),

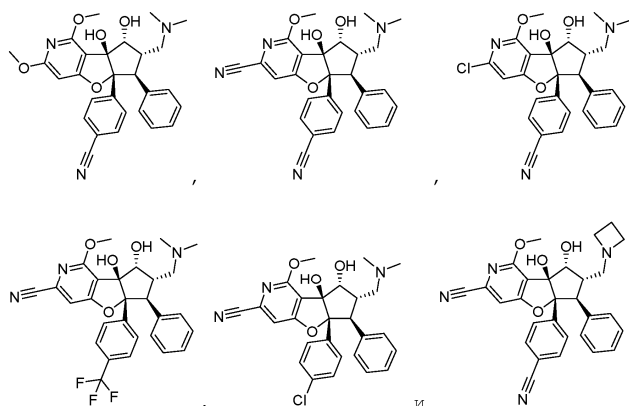
(5aR,6S,7S,8R,8aS)-7-(азетидин-1-илметил)-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. 212F),

(5aR,6S,7S,8R,8aS)-5а-(4-хлорфенил)-7-((диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фуоро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. 145F),

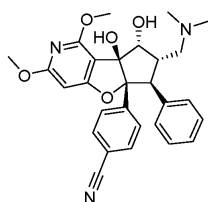
гас-(5aR,6S,7S,8R,8aS)-3-хлор-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-5а-(4-(трифторметил)

фенил)-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (соед. 144F),
 гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-5а-(4-(дифторметил)фенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-
 фенил-5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (соед. 143F),
 гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-5а-(4-хлорфенил)-7-((диметиламино)метил)-1-метокси-6-фенил-
 5а,6,7,8-тетрагидро-8аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-8,8а-диол (соед. 142F),
 гас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-7-((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-
 фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. 196F),
 (5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-цианофенил)-7-((диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-
 фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. 139F),
 гас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-7-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-
 фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. 207bF),
 гас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-6,7,8,8а-
 тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. 152F),
 гас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-
 6-фенил-6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. 157bF),
 гас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-илметил)-
 6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. 158bF),
 4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-7-((диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1,3-диметокси-6-фенил-6,7,8,8а-
 тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. 231F),
 гас-4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-7-((диэтиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-
 6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. 159bF),
 4-((5аR,6S,7S,8R,8аS)-3-хлор-7-((диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-
 6,7,8,8а-тетрагидро-5аН-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-5а-ил)бензонитрил (соед. 140F),
 гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-(дифторметил)фенил)-7-((диметиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-
 метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед.
 146F),
 (5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-7-(морфолинометил)-6-фенил-
 5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. 151F),
 гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-цианофенил)-7-((2,2-дифторэтил)амино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-
 метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед.
 197F),
 гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-цианофенил)-7-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-
 метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед.
 207aF),
 гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-цианофенил)-7-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-1-
 метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед.
 157cF),
 гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-цианофенил)-7-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-8,8а-дигидрокси-
 1-метокси-6-фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед.
 153F),
 гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-цианофенил)-7-((диэтиламино)метил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-
 фенил-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. 159cF),
 гас-(5аR,6S,7S,8R,8аS)-5а-(4-цианофенил)-8,8а-дигидрокси-1-метокси-6-фенил-7-(пирролидин-1-
 илметил)-5а,7,8,8а-тетрагидро-6Н-циклопента[4,5]фууро[3,2-с]пиридин-3-карбонитрил (соед. 158cF),
 гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-5-(морфолинометил)-7-фенил-
 4b,5,6,7-тетрагидро-7аН-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрил (соед. 180F),
 гас-4-((4bR,5R,6R,7S,7aR)-5-((диметиламино)метил)-4b-гидрокси-6-(гидроксиметил)-4-метокси-7-
 фенил-4b,5,6,7-тетрагидро-7аН-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрил (соед. 206F),
 4-((4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((диметиламино)метил)-4b,5-дигидрокси-4-метокси-7-фенил-4b,5,6,7-
 тетрагидро-7аН-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-7а-ил)бензонитрил (соед. 66F),
 (4bS,5R,6S,7S,7aR)-7а-(4-хлорфенил)-6-((диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-5,6,7,7а-
 тетрагидро-4bН-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. 272F),
 (4bS,5R,6S,7S,7aR)-7а-(4-(дифторметил)фенил)-6-((диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-
 5,6,7,7а-тетрагидро-4bН-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. 106F) и
 (4bS,5R,6S,7S,7aR)-6-((диметиламино)метил)-4-метокси-7-фенил-7а-(4-(трифторметил)фенил)-
 5,6,7,7а-тетрагидро-4bН-циклопента[4,5]фууро[2,3-с]пиридин-4b,5-диол (соед. 107F).

12. Соединение по п.11, выбранное из

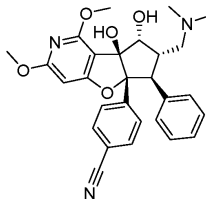


13. Соединение, имеющее структуру



или его стереоизомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение, имеющее структуру



15. Фармацевтическая композиция, включающая (i) терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения по п.1 или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли; (ii) в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

16. Способ лечения фактора инициации эукариот 4A (eIF4A)-зависимого состояния у млекопитающего, включающий введение млекопитающему (i) терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по п.1 или его стереоизомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли или (ii) фармацевтической композиции по п.14.

17. Способ по п.16, в котором eIF4A-зависимое состояние представляет собой заболевание, связанное с неконтролируемым ростом, пролиферацией и/или выживанием клеток, или представляет собой заболевание, связанное с аномальными клеточными воспалительными ответами.

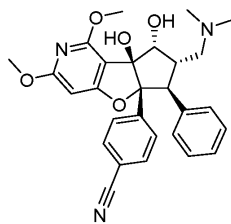
18. Способ по п.17, в котором eIF4A-зависимое состояние представляет собой рак.

19. Способ по п.17, в котором eIF4A-зависимое состояние является солидной опухолью, раком ободочной и прямой кишки, раком мочевого пузыря, раком желудка, раком щитовидной железы, раком пищевода, раком головы и шеи, раком мозга, злокачественной глиомой, фиброзными заболеваниями, глиобластомой, гепатоцеллюлярными раковыми образованиями, раком легких, немелкоклеточным раком легких, мелкоклеточным раком легких, меланомой, множественной меланомой, миеломой, раком поджелудочной железы, карциномой поджелудочной железы, почечно-клеточным раком, раком почки, раком шейки матки, уротелиальным раком, раком предстательной железы, кастрационно-резистентным раком предстательной железы, раком яичника, раком молочной железы, трижды негативным раком молочной железы, лейкозом, острым миелоидным лейкозом, лимфомой Ходжкина, неходжкинской лимфомой, В-клеточной лимфомой, Т-клеточной лимфомой, волосатоклеточной лимфомой, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, лимфомой Беркитта, множественной миеломой, миелодиспластическим синдромом, синдромом ломкой X-хромосомы и расстройствами аутистического спектра.

20. Способ по п.19, в котором eIF4A-зависимое состояние является диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой, гепатоцеллюлярными раковыми образованиями, острым миелоидным лейкозом, раком молочной железы, раком ободочной и прямой кишки, мелкоклеточным раком легких и немелкоклеточным раком легких.

21. Способ по п.16, в котором eIF4A-зависимое состояние представляет собой болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона.

22. Способ по п.16, в котором по меньшей мере одно соединение представляет собой



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2