(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202191103 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.09.07

(22) Дата подачи заявки
2019.10.22

(51) Int. Cl. ***C07D 403/14*** (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) **1817193.4; 1907674.4**
(32) **2018.10.22; 2019.05.30**
(33) **GB**
(86) **PCT/GB2019/053012**
(87) **WO 2020/084300 2020.04.30**

(71) Заявитель:
Си4Экс ДИСКАВЕРИ ЛИМИТЕД (GB)

(72) Изобретатель:
Блейни Эмма Луиз, Крик Дункан Джеймс, Крамплер Саймон Росс, Хайнд Джордж, Лукас Кэти Луиз, Мартин Барри Филлип, Рэй Ник Чарльз, Севард Эйлин Мэри, Эванз Дэвид Гарет, Ле Бозек Люсилле, Новак Торстен, Расселл Майкл Джеффри Нил, Йеап Сиев Куэн, Руссель Фабьен Жан Гилейн, Сехми Санджеет Сингх (GB)

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются активаторами Nrf2. Соединения характеризуются структурной формулой I, определенной в данном документе. Настоящее изобретение также относится к способам получения таких соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с активацией Nrf2.

202191103 A1

202191103 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-568418EA/050

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

ВВЕДЕНИЕ

[0001] Настоящее изобретение относится к тетрагидроизохинолиновым соединениям. Более конкретно, настоящее изобретение относится к тетрагидроизохинолиновым соединениям, которые являются активаторами Nrf2. Настоящее изобретение также относится к способам получения данных соединений, к фармацевтическим композициям, содержащим их, и к их применению в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с активацией Nrf2 и/или ингибированием белок-белковых взаимодействий Keap1-Nrf2.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Ядерный фактор-2, родственный эритроидному фактору-2 (Nrf2), представляет собой транскрипционный фактор с основным доменом типа лейциновой застежки (bZIP) и является представителем семейства Cap ‘n' Collar (CNC) транскрипционных факторов. Он является главным ключом в индуцируемой системе клеточной защиты, опосредовании экспрессии более 100 генов, связанных с окислительным стрессом, которые включают ферменты детоксикации фазы I и II и антиоксидантные белки. Все данные гены содержат антиоксидант-респонсивный элемент (ARE) в регуляторных областях своих промоторов, который является мишенью для связывания Nrf2. В основных условиях уровни Nrf2 находятся под строгим контролем адапторного белка Keap1, цитозольного актин-связанного репрессорного белка, который связывается с Nrf2 и приводит к протеасомной деградации посредством комплекса убиквитинлигазы E3 на основе Cul3. В условиях окислительного стресса Keap1 инактивируется, что приводит к увеличению уровня *de novo* синтезированного Nrf2, который подвергается транслокации в ядро, связывается с ARE, при этом происходит повышение экспрессии цитопротекторных генов.

[0003] Было показано, что экспрессия мРНК Nrf2 у субъектов с COPD была значительно ниже экспрессии у контрольных субъектов, и уровень мРНК Nrf2 отрицательно коррелировал с числом условных лет курения. Уровень белка Nrf2 у субъектов с COPD был значительно ниже уровня у контрольных субъектов. Апоптоз клеток A549, индуцированный CSE, увеличивался зависимым от времени и зависимым от концентрации образом и значительно увеличивался при нокдауне Nrf2 (Yamada, *BMC Pulmonary Medicine*, doi: 10.1186/s12890-016-0189-1). Следовательно, повышение уровней Nrf2 в легких пациентов с COPD должно приводить к снижению интенсивности воспалительных процессов, которые приводят к пагубным модификациям структуры легкого, и замедлять прогрессирование заболевания. Также можно ожидать, что Nrf2 покажет благоприятные результаты при других респираторных заболеваниях, при которых присутствуют компоненты окислительного стресса (Cho, *Toxicol Appl Pharmacol*, doi: 10.1016/j.taap.2009.07.024), таких как острая, хроническая и тяжелая астма (Sussan, *Am J*

Physiol Lung Cell Mol Physiol, doi: 10.1152/ajplung.00398.2014), острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него (Yan, *Free Radical Biol Med*, doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.557; de la Vega *Curr Pharmacol Rep*, doi: 10.1007/s40495-016-0053-2), фиброз легких, включая идиопатический фиброз легких (Kikuchi, *Respir Res*, doi: 10.1186/1465-9921-11-31) и кистозный фиброз (Chen, *PLoS One*, doi:10.1371/journal.pone.0003367).

[0004] На моделях атеросклероза, ишемии, реперфузии, гипертрофии сердца и сердечной недостаточности было продемонстрировано свойство Nrf2 обеспечивать защиту сердца (Chen, *Physiol Genomics*, doi: 10.1152/physiolgenomics.00041.2017). Недавно завершили исследования фазы II активатора Nrf2, бардоксолон-метила, на пациентах с легочной артериальной гипертензией (PAH), при этом продолжается исследование фазы III, основанное на значительных улучшениях по показателю «дистанция, проходимая за 6 минут». Бардоксолон вступает в реакцию с Keap1 с образованием ковалентной связи, но также следует ожидать, что соединения, активирующие Nrf2 посредством механизмов, альтернативных связыванию Keap1, будут терапевтически применимыми при PAH, особенно у пациентов, у которых также имеется сопутствующее нарушение со стороны соединительной ткани (CTD), такое как склеродермия или красная волчанка. Окислительный стресс повышается в пораженном миокарде, что приводит к возрастанию уровней активных форм кислорода, которые оказывают негативное воздействие на сердечную функцию (Bolli, *Circ*, doi: 10.1161/circ.76.2.3111744). Было показано, что активация Nrf2 подавляет окислительный стресс, апоптоз клеток сердца, гипертрофию, фиброз и нарушение функции миокарда на мышиных моделях перегрузки давлением (Wang, *J Card Failure*, doi: 10.1016/j.cardfail.2012.06.003) и защищает от ишемического/реперфузионного повреждения сердца на моделях с использованием грызунов (Zhang, *J Mol Cell Cardiol*, doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.05.01). Кроме того, избыточная выработка оксидантов, наносящих ущерб механизмам антиоксидантной защиты в сердечно-сосудистой системе, также была описана при метаболических заболеваниях, таких как ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет, где активация Nrf2 также была предложена в качестве перспективной терапевтической стратегии (da Costa et al, Front Pharmacol. 2019 Apr 12;10:382). Кроме того, активатор Nrf2, сульфорафан, снижает выработку глюкозы в печени и улучшает контроль уровня глюкозы у пациентов с диабетом 2 типа (Axelsson et al, Sci Transl Med. 2017 Jun 14;9(394). Таким образом, ожидается, что лекарственные средства, приводящие к активации Nrf2, должны быть применимы при целом ряде сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний, включая без ограничения атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и восстановление после него, ремоделирование сердца, виды сердечной аритмии, сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, диабетическую нефропатию, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет (1 типа или 2 типа) и инсулинорезистентность.

[0005] Субарахноидальное кровоизлияние (SAH) представляет собой тяжелейшее состояние с высокой болезненностью и высокими уровнями смертности вследствие отсутствия эффективной терапии. Раннее повреждение головного мозга (EBI) и спазм сосудов головного мозга (CVS) представляют собой два наиболее важных патофизиологических механизма повреждения головного мозга и являются признаками неблагоприятных исходов для пациентов с SAH (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0261474, *SFX01 After Subarachnoid Haemorrhage (SAS)*). Доказательства, полученные при экспериментальном исследовании SAH, указывают на защитную роль пути Nrf2/ARE в EBI и CVS после SAH. Введение сульфорафана (SFN) крысам после SAH увеличивает активность пути Nrf2-ARE, ослабляет спазм сосудов в базилярных артериях и подавляет высвобождение провоспалительных цитокинов (Zhao, *Brain Res.*, doi: 10.1016/j.brainres.2016.09.035). Внутримозговое кровоизлияние (ICH) представляет собой первичное событие у 10-15% из 15 миллионов случаев инсульта, происходящих ежегодно по всему миру. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что активаторы Nrf2 быстро увеличивали экспрессию HO-1 в астроцитах и снижали их уязвимость к действию гемоглобина или гемина. Системное лечение с помощью низкомолекулярных активаторов Nrf2 повышало экспрессию HO-1 в периваскулярных клетках, в частности астроцитах. При тестировании на мышиных или крысиных моделях ICH активаторы Nrf2 постоянно демонстрировали защитный эффект, улучшая барьерную функцию и ослабляя отек, воспаление, гибель нейронов и неврологические дефициты (Chen-Roetling, *Curr Pharm Des*, doi: 10.2174/1381612822666161027150616). Ишемический инсульт индуцирует активные формы кислорода, вызывая окислительные и воспалительные ответы при ишемическом поражении головного мозга. На настоящий момент рекомбинантный тканевой активатор плазминогена является единственным доступным средством терапии для лечения ишемического инсульта. Однако лечение не предупреждает окислительный стресс и воспаление при ишемическом поражении головного мозга. D3T, серосодержащее дитиолэтионовое соединение, содержится в овощах семейства Крестоцветные, причем сообщалось, что оно индуцирует антиокислительные гены за счет активации Nrf2. Было показано, что D3T (Yen, *J Immunol* 2017, 198 (1 supplement) 206.20) ослабляет инфаркт головного мозга и уменьшает интенсивность проявления неврологических дефицитов у животных с инсультом. Кроме того, D3T снижало инфильтрацию в ЦНС воспалительных иммунных клеток, включая нейтрофилы и моноциты, при ишемическом поражении головного мозга. Более того, D3T-индуцированное подавление выработки воспалительных цитокинов наблюдали в микроглии дикого типа, но не в микроглии, дефицитной по Nrf2. Более того, защитный эффект D3T, заключающийся в ослаблении инфаркта при ишемическом поражении головного мозга, исчезает у дефицитных по Nrf2 животных с инсультом и у животных с инсультом, которым вводили ингибитор HO-1. Такие результаты позволяют предположить, что D3T-опосредованное подавление воспаления при ишемическом поражении головного мозга опосредуется за счет пути Nrf2/HO-1, и, следовательно, целенаправленное воздействие на путь Nrf2/HO-1 может представлять

собой перспективную терапевтическую стратегию для уменьшения интенсивности воспаления нервной ткани при ишемическом инсульте.

[0006] Полагают, что Nrf2 играет ключевую роль при некоторых типах гемоглобинопатии, таких как бета-талассемия и серповидноклеточная анемия (SCD). SCD представляет собой рецессивное наследственное нарушение, вызванное одной миссенс-мутацией, которая приводит к появлению гемоглобина S с мутантным белком бета-глобином (HbS). При низких концентрациях кислорода HbS полимеризуется, что приводит к появлению деформированных красных кровяных клеток, которые подвержены разрыву, при этом они высвобождают свободный гем в плазму крови. Обусловленные этим окислительный стресс и воспаление приводят к повреждениям во многих органах тела. Было показано, что разрушение Keap1 и обусловленная этим конститутивная активация Nrf2 приводят к улучшенным исходам в SCD-модели на мышах (Zhu, *Blood,* doi:10.1182/blood-2017-10-810531; Keleku-Lukwete *PNAS*, doi:10.1073/pnas.1509158112). Было показано, что активация Nrf2 замедляет прогрессирование гемолитической анемии и дисфункции органов (Ghosh, *JCI Insight*, doi: 10.1172/jci.insight.81090), а утрата функции Nrf2 ухудшает патофизиологию SCD у мышей, трансгенных по SCD (Zhu, *Blood*, doi.org/10.1182/blood-2017-10-810531). Глобальная активация Nrf2 с помощью известного соединения D3T снижает летальность в модели острого грудного синдрома, индуцированного гемом, на мышах, трансгенных по SCD (Ghosh, *Brit. J. Heamtology* doi: 10.1111/bjh.15401). Кроме того, также было показано, что активаторы Nrf2 модулируют экспрессию фетального гемоглобина (HbF) за счет непосредственного связывания с промотором гамма-глобина и модификации структуры хроматина в локусе бета-глобина. В случае серповидных эритроидных клеток Nrf2 обеспечивает уникальные положительные результаты за счет индуцирования HbF, служащего для ингибирования полимеризации гемоглобина S и защиты от окислительного стресса, обусловленного хроническим гемолизом (Zhu et al, Exp Biol Med (Maywood). 2019 Feb;244(2):171-182). Таким образом, разработка низкомолекулярных активаторов Nrf2 потенциально может уменьшать клиническую степень тяжести серповидно-клеточной анемии и других заболеваний, таких как бета-талассемия, при которых повышение уровня HbF оказывает положительный эффект.

[0007] Функция Nrf2 изменяется при многих нейродегенеративных расстройствах, таких как болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, лобно-височная деменция, рассеянный склероз и наследственная атаксия Фридрейха (Dinkova-Kostova, *FEBS*, doi:10.1111/febs.14379). Активация Nrf2 смягчает многие патогенные процессы, вовлеченные в такие нейродегенеративные расстройства, за счет активации механизмов антиоксидантной защиты, ингибирования воспаления, улучшения митохондриальной функции и поддержания белкового гомеостаза. Для низкомолекулярных фармакологических активаторов Nrf2 показаны защитные эффекты на многочисленных животных моделях нейродегенеративных заболеваний (Joshi, *Neurobiol Aging*,

doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.09.004; Alarcon-Aguilar, *Neurobiol Aging*, doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.01.143) и в культурах клеток человека, экспрессирующих мутантные белки. Текфидера (диметилфумарат) активирует Nrf2 (в дополнение к другим механизмам), и она одобрена в США для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза. Активатор Nrf2, омавелоксолон (RTA-408), в настоящее время проходящий испытания фазы II в отношении лечения наследственного нейродегенеративного расстройства, атаксии Фридрейха, удовлетворил требования касаемо его первичной конечной точки, заключающиеся в изменении по модифицированной шкале оценок атаксии Фридрейха (mFARS) относительно плацебо после 48 недель лечения. Следовательно, целенаправленное воздействие на передачу сигнала с участием Nrf2 может обеспечивать возможный метод лечения для отсрочки проявления, замедления прогрессирования и уменьшения интенсивности симптомов нейродегенеративных расстройств.

[0008] Ревматоидный артрит (RA) представляет собой аутоиммунное заболевание, которое вызывает хроническое воспаление суставов и характеризуется периодами обострений заболевания и ремиссиями. Иногда могут поражаться множественные суставы, что приводит к постоянному разрушению и деформации сустава. Было обнаружено, что Nrf2 активирован в суставах мышей с артритом и пациентов с RA. Мыши, нокаутные по Nrf2, имеют более тяжелые поражения хряща и более выраженное окислительное повреждение, при этом экспрессия генов-мишеней для Nrf2 усиливается у мышей с Nrf2 дикого типа, а не у нокаутных мышей, в ходе развития артрита, индуцированного антителами (Wruck, *BMJ Annals of Rheumatic Diseases*, doi:10.1136/ard.2010.132720). В дополнение в этому, на животной модели ревматоидного артрита при применении переноса сыворотки крови от мышей, трансгенных по K/BxN, мышам с Nrf2(-/-) дефицит Nrf2 увеличивал частоту возникновения артрита, и животные демонстрировали распространенное заболевание, поражающее как передние, так и задние лапы (Maicas, *Antioxidants & Redox Signaling*, doi:10.1089/ars.2010.3835).

[0009] Язвенный колит (UC) и болезнь Крона (CD) представляют собой хронические рецидивирующе-ремиттирующие формы воспалительного заболевания кишечника (IBD), которые вызваны дисфункцией кишечного эпителия. Повреждение клеток кишечного эпителия может нарушать барьерную функцию кишечного эпителия, содействуя развитию аномального иммунного ответа и воспалительных состояний. Таким образом, интактный кишечный эпителий имеет первостепенное значение для здорового кишечника, и цитопротекторные средства, которые могут целенаправленно воздействовать на клетки кишечного эпителия, оказывали бы положительный эффект при лечении UC и CD. CPUY192018, низкомолекулярный ингибитор белок-белкового взаимодействия Keap1-Nrf2 (и, следовательно, активатор Nrf2), продемонстрировал цитопротекторный эффект на экспериментальной модели UC, индуцированной под действием декстрансульфата натрия, как в клетках NCM460, так и в толстой кишке мыши (Lu, *Scientific Reports*, doi:10.1038/srep26585). Также было показано, что мыши, нокаутные по Nrf2,

демонстрируют повышенную восприимчивость к колоректальному раку, ассоциированному с колитом (Khor, *Cancer Prev Res* (Phila), doi:10.1158/1940-6207).

[0010] Фумадерм, смесь диметилфумарата (DMF) и трех солей моноэтилфумарата, получил разрешение в Германии в 1994 г. для лечения псориаза. Было показано, что близкая биоактивная форма DMF, монометилфумарат (MMF), повышает общие уровни Nrf2 и его уровни в ядре у первичных кератиноцитов мыши и приводит к усиленной экспрессии мРНК некоторых эффекторов, расположенных ниже в пути Nrf2, таких как гемоксигеназа-1 и пероксиредоксин-6 (Helwa, *J Pharmacol. Exp. Ther.*, doi:10.1124/jpet.116.239715). Положительные результаты лечения с помощью активаторов Nrf2 могут наблюдаться при других кожных заболеваниях, таких как индуцированные облучением дерматит/повреждение кожи, атопический дерматит и заживление ран (Wu et al, Mol Med Rep. 2019 Aug;20(2):1761-1771).

[0011] Было показано, что активация Nrf2 оказывает положительные эффекты при заболеваниях как печени, так и почек. NAFLD (неалкогольная жировая болезнь печени) считается главной причиной хронического заболевания печени по всему миру. NAFLD представляет спектр заболеваний, некоторые из которых могут прогрессировать в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному (HCC). Хотя все подтипы NAFLD повышают риск развития явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и смертности, NASH (неалкогольный стеатогепатит) является основным диагностическим подтипом NAFLD, который указывает на предрасположенность пациентов к развитию цирроза и осложнений, связанных с печенью. В настоящее время имеются одобренные лекарственные средства для лечения NAFLD и NASH. Однако нокаут Nrf2 у мышей значительно усиливает предрасположенность к развитию NASH, стимулируемому либо рационом с дефицитом метионина и холина (MCD) (Chowdry, *Free Radic Biol Med*, doi:10.1016/j.freeradbiomed.2009.11.007), либо рационом с высоким содержанием жиров (HF) (Okada, *J Gastroenterol*, doi:10.1007/s00535-012-0659-z), и было показано, что фармакологическая активация Nrf2 обращает развитие NASH на мышиных моделях (Sharma, *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, doi:10.1016/j.jcmgh.2017.11.016). Положительные результаты лечения с помощью активаторов Nrf2 могут наблюдаться при других заболеваниях печени, таких как индуцированное токсинами заболевание печени, вирусный гепатит и цирроз. Молекулы окислительного стресса, такие как активные формы кислорода, накапливаются в почках животных моделей острой почечной недостаточности (AKI), в силу чего Nrf2 является временно и незначительно активированным. Генетическое или фармакологическое усиление активности Nrf2 в почечных канальцах в значительной степени уменьшает интенсивность повреждения, связанного с AKI, и предупреждает прогрессирование AKI в хроническое заболевание почек (CKD) за счет снижения окислительного стресса. Однако клиническое испытание фазы III, проводимое с ингибитором KEAP1, CDDO-Me или бардоксолон-метилом, на пациентах с CKD стадии 4 и сахарным диабетом 2 типа (T2DM) было остановлено из-за возникновения явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Поскольку в недавних основных исследованиях

накопились положительные эффекты ингибиторов KEAP1 на средних стадиях CKD, испытания фазы II были начаты повторно. Данные из продолжающихся проектов демонстрируют, что активатор Nrf2/ингибитор KEAP1 увеличивает скорость клубочковой фильтрации у пациентов с CKD стадии 3 и T2DM без опасений по поводу безопасности (Nezu, *Am J Nephrol,* doi: 10.1159/000475890). Воспалительные реакции и окислительный стресс причастны к патогенезу фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS), распространенного хронического заболевания почек с относительно неблагоприятным прогнозом и неудовлетворительными схемами лечения. CXA-10, который приводит к активации путей Nrf2, в настоящее время проходит клинические испытания в отношении фокально-сегментарного гломерулосклероза (FIRSTx - Исследование перорального приема CXA-10 при первичном фокально-сегментарном гломерулосклерозе (FSGS); clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422510). В испытании фазы II было показано, что бардоксолон-метил приводит к значительному улучшению почечной функции у пациентов с одним из аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек (ADPKD), CKD, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN) или FSGS после 12 недель лечения (https://www.reatapharma.com/press-releases/reata-announces-positive-phase-2-data-for-bardoxolone-methyl-in-patients-with-focal-segmental-glomerulosclerosis-and-in-patients-from-all-four-cohorts-of-phoenix/). Синдром Альпорта представляет собой вторую наиболее распространенную врожденную причину почечной недостаточности, вызванной генетическим дефектом в коллагене IV типа, компоненте при построении базальной мембраны клубочков. Поскольку полагают, что бардоксолон-метил воздействует на лежащие в основе патологические процессы, ассоциированные с нарушением митохондриальной функции, воспалением и окислительным стрессом, в настоящее время его исследуют на таких пациентах, полагая, что активаторы Nrf2 будут потенциально применимы при данном заболевании.

[0012] Окислительный стресс играет важнейшую роль в возникновении и прогрессировании рака (Gorrini, *Nat Rev Drug Discov.*, doi:10.1038/nrd4002). Вследствие важности Nrf2 в поддержании окислительно-восстановительного гомеостаза клетки, считается, что он является цитопротекторным транскрипционным фактором и супрессором опухоли. При нижних гомеостатических уровнях Nrf2 может элиминировать ROS, канцерогены и другие средства, повреждающие ДНК, что ведет к ингибированию возникновения и метастазирования опухоли (Milkovic et al. Redox Biol. doi:10.1016/j.redox.2017.04.013). Компания Evgen в настоящее время проводит исследование "SFX-01 (комплекс сульфорафана-циклодекстрина) при лечении метастатического рака молочной железа и его оценка (STEM)" (clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970682), которое предусматривает ER+/HER- метастатический рак молочной железы. Было показано, что производные бардоксолона предупреждают развитие рака легкого, индуцированного винилкарбаматом у мышей A/J (Liby, *Cancer Res.* doi:10.1158/0008-5472). Таким образом, активаторы Nrf2 могут играть роль в предупреждении рака.

[0013] Возрастная макулярная дегенерация (AMD) является основной причиной слепоты в западных странах, а окислительный стресс играет главную роль в патогенезе и прогрессировании AMD. Было показано, что активаторы Nrf2 способны защищать культивируемые клетки, имитирующие внешний слой сетчатки, от окислительного стресса, что предполагает возможность сохранения зрения у пациентов с ранней стадией AMD (Bellezza, Front Pharmacol. 2018; 9: 1280). Кроме того, активаторы Nrf2 также могут применяться при других болезнях глаз, таких как эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса и увеит.

[0014] Следовательно, имеется существующая потребность в средствах, способных к активации Nrf2, учитывая роль Nrf2 при множестве показаний.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0015] В одном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль, определенные в данном документе.

[0016] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

[0017] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в терапии.

[0018] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

[0019] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

[0020] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, опосредованных активацией Nrf2, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[0021] Примеры заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2, включают хроническую обструктивную болезнь легких, астму, легочную артериальную гипертензию, сахарный диабет, хроническое заболевание почек, наследственную атаксию Фридрейха, серповидно-клеточную анемию и неалкогольный стеатогепатит.

[0022] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[0023] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[0024] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

[0025] В настоящем изобретении дополнительно предусмотрен способ синтеза соединения или его фармацевтически приемлемой соли, определенных в данном документе.

[0026] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены соединение или его фармацевтически приемлемая соль, которые можно получать, или получаемые, или непосредственно получаемые с помощью способа синтеза, определенного в данном документе.

[0027] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрены новые промежуточные соединения, определенные в данном документе, которые подходят для применения в любом из способов синтеза, изложенных в данном документе.

[0028] Предпочтительные, подходящие и необязательные признаки любого конкретного аспекта настоящего изобретения являются также предпочтительными, подходящими и необязательными признаками любого другого аспекта.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0029] Если не указано иное, следующий термины, применяемые в описании и формуле изобретения, имеют следующие значения, изложенные ниже.

[0030] Следует понимать, что ссылки на "осуществление лечения" или "лечение" включают профилактику, а также облегчение наблюдаемых симптомов состояния. Следовательно, "осуществление лечения" или "лечение" медицинского состояния, расстройства или состояния включает: (1) предупреждение или замедление проявления

клинических симптомов медицинского состояния, нарушения или состояния, развивающихся у человека, который может страдать от медицинского состояния, расстройства или состояния или быть предрасположенным к ним, но еще не испытывает клинических или субклинических симптомов медицинского состояния, расстройства или состояния или они еще не проявлялись у него, (2) подавление развития медицинского состояния, расстройства или состояния, т. е. остановка, снижение скорости или замедление развития заболевания или его рецидива (в случае поддерживающего лечения) или по меньшей мере одного его клинического или субклинического симптома, или (3) смягчение или ослабление проявления заболевания, т. е. инициирование регресса медицинского состояния, расстройства или состояния или по меньшей мере одного из их клинических или субклинических симптомов.

[0031] "Терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, которое при введении млекопитающему для лечения заболевания является достаточным для осуществления такого лечения заболевания. "Терапевтически эффективное количество" будет меняться в зависимости от соединения, заболевания и его тяжести, а также от возраста, веса млекопитающего, подлежащего лечению, и т. п.

[0032] В данном описании термин "алкил" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Ссылки на индивидуальные алкильные группы, такие как "пропил", ограничиваются только вариантом с прямой цепью, а ссылки на индивидуальные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как "изопропил", ограничиваются только вариантом с разветвленной цепью. Например, "(C1-6)алкил" включает (C1-4)алкил, (C1-3)алкил, пропил, изопропил и *трет*-бутил. Аналогичные правила применимы к другим радикалам, например, "фенил(C1-6)алкил" включает фенил(C1-4)алкил, бензил, 1-фенилэтил и 2-фенилэтил.

[0033] В данном описании термин "алкилен" включает двухвалентные алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью. Например, "C_{1-4}алкилен" включает метилен (-CH_2-), этилен (-CH_2CH_2-), пропилен и бутилен.

[0034] В данном описании термин "алкокси" включает алкильные группы как с прямой, так и с разветвленной цепью, связанные одинарной связью с атомом кислорода. Например, "C_{1-4}алкокси" включает метокси, этокси, изопропокси и *трет*-бутокси.

[0035] Термин "(Cm-n)" или "группа (Cm-n)", применяемый отдельно или в качестве префикса, относится к любой группе, содержащей от m до n атомов углерода.

[0036] "Циклоалкил" означает углеводородное моноциклическое или бициклическое кольцо, содержащее атомы углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил. Бициклические кольца могут быть конденсированными или соединенными спиросвязью; примеры бициклических циклоалкильных групп включают бицикло[2.2.2]октан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[1.1.1]пентан, спиро[2.4]гептан, бицикло[4.1.0]гептан и бицикло[2.2.1]гептан.

[0037] Термин "галоген" относится к фтору, хлору, брому и йоду.

[0038] Термин "галогеналкил" применяется в данном документе для обозначения алкильной группы, соответственно, в которой один или несколько атомов водорода были заменены атомами галогена (например, фтора). Примеры галогеналкильных групп включают фторалкильные группы, такие как $-CHF_2$, $-CH_2CF_3$, или перфторалкильные/алкокси-группы, такие как $-CF_3$ или $-CF_2CF_3$.

[0039] Термин "гетероциклил", "гетероциклический" или "гетероцикл" означает неароматическую(-ие) насыщенную(-ые) или частично насыщенную(-ые) моноциклическую(-ие), конденсированную(-ые), мостиковую(-ые) или спиробициклическую(-ие) гетероциклическую(-ие) кольцевую(-ые) систему(-ы). Моноциклические гетероциклические кольца содержат приблизительно 3-12 (предпочтительно от 3 до 7) атомов кольца, при этом 1-5 (предпочтительно 1, 2 или 3) гетероатомов в кольце, выбранных из атомов азота, кислорода или серы. Бициклические гетероциклы содержат от 7 до 17 атомов-членов, предпочтительно 7-12 атомов-членов, в кольце. Бициклические гетероциклические кольца могут быть конденсированными, спиро- или соединенными мостиковой связью кольцевыми системами. Примеры гетероциклических групп включают циклические простые эфиры, такие как оксиранил, оксетанил, тетрагидрофуранил, диоксанил, и замещенные циклические простые эфиры. Азотсодержащие гетероциклы включают, например, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, тетрагидротриазинил, тетрагидропиразолил и т. п. Типичные серосодержащие гетероциклы включают тетрагидротиенил, дигидро-1,3-дитиол, тетрагидро-2*H*-тиопиран и гексагидротиепин. Другие гетероциклы включают дигидрооксатиолил, дигидроизоксазолил (такой как 4,5-дигидроизоксазолил), дигидропиридинил (такой как 1,2-дигидропиридинил или 1,6-дигидропиридинил), тетрагидрооксазолил, тетрагидрооксадиазолил, тетрагидродиоксазолил, тетрагидрооксатиазолил, гексагидротриазинил, тетрагидрооксазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тетрагидропиримидинил, диоксолинил, октагидробензофуранил, октагидробензимидазолил и октагидробензотиазолил. В понятие "серосодержащие гетероциклы" также включены гетероциклы с окисленным атомом серы, содержащие группы SO или SO_2. Примеры включают сульфоксидные и сульфоновые формы тетрагидротиенила и тиоморфолинила, такие как тетрагидротиен-1,1-диоксид и тиоморфолинил-1,1-диоксид. Подходящими представителями гетероциклильных групп, несущих 1 или 2 оксо- (=O) или тиоксо- (=S) заместителей, являются, например, 2-оксопирролидинил, 2-тиоксопирролидинил, 2-оксоимидазолидинил, 2-тиоксоимидазолидинил, 2-оксопиперидинил, 2,5-диоксопирролидинил, 2,5-диоксоимидазолидинил или 2,6-диоксопиперидинил. Конкретные гетероциклильные группы представляют собой насыщенные моноциклические 3-7-членные гетероциклилы, содержащие 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из азота, кислорода или серы, например, азетидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, морфолинил, тетрагидротиенил, тетрагидротиенил-1,1-диоксид, тиоморфолинил, тиоморфолинил-1,1-диоксид, пиперидинил, гомопиперидинил, пиперазинил или гомопиперазинил. Как будет

понятно специалисту в данной области техники, любой гетероцикл может быть связан с другой группой посредством любого подходящего атома, как, например, посредством атома углерода или азота. Предпочтительно термин "гетероциклил", "гетероциклический" или "гетероцикл" будет относиться к 4-, 5-, 6- или 7-членным моноциклическим кольцам, определенным выше.

[0040] Термин "гетероарил" или "гетероароматический" означает ароматическое моно- , би- или полициклическое кольцо, содержащее один или несколько (например, 1-4, в частности, 1, 2 или 3) гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода или серы. Примерами гетероарильных групп являются моноциклические и бициклические группы, содержащие от пяти до двенадцати членов кольца, и чаще от пяти до десяти членов кольца. Гетероарильная группа может представлять собой, например, 5- или 6-членное моноциклическое кольцо или 9- или 10-членное бициклическое кольцо, например, бициклическую структуру, образованную из конденсированных пяти- и шестичленных колец или двух конденсированных шестичленных колец. Каждое кольцо может содержать до приблизительно четырех гетероатомов, как правило, выбранных из атомов азота, серы и кислорода. Как правило, гетероарильное кольцо будет содержать до 3 гетероатомов, чаще до 2, например, один гетероатом. В одном варианте осуществления гетероарильное кольцо содержит по меньшей мере один атом азота кольца. Атомы азота в гетероарильных кольцах могут быть основными, как в случае имидазола или пиридина, или, по сути, неосновными, как в случае азота в индоле или пирроле. В целом число основных атомов азота, присутствующих в гетероарильной группе, включая любые заместители аминогруппы в кольце, будет составлять меньше пяти. Предпочтительно термин "гетероарил" или "гетероароматический" будет относиться к 5- или 6-членным моноциклическим гетероарильным кольцам, определенным выше.

[0041] Неограничивающие примеры гетероарила включают фурил, пирролил, тиенил, оксазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, 1,3,5-триазенил, бензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензотиазолил, индазолил, пуринил, бензофуразанил, хинолил, изохинолил, хиназолинил, хиноксалинил, циннолинил, птеридинил, нафтиридинил, карбазолил, феназинил, бензизохинолинил, пиридопиразинил, тиено[2,3-*b*]фуранил, 2*H*-фуро[3,2-*b*]-пиранил, 5*H*-пиридо[2,3-*d*]-о-оксазинил, 1*H*-пиразоло[4,3-*d*]-оксазолил, 4*H*-имидазо[4,5-*d*]тиазолил, пиразино[2,3-*d*]пиридазинил, имидазо[2,1-*b*]тиазолил, имидазо[1,2-*b*][1,2,4]триазинил. "Гетероарил" также охватывает частично ароматические би- или полициклические кольцевые системы, в которых по меньшей мере одно кольцо представляет собой ароматическое кольцо и одно или несколько других колец представляют собой неароматические, насыщенные или частично насыщенные кольца, при условии, что по меньшей мере одно кольцо содержит один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы. Примеры частично ароматических гетероарильных групп включают, например, тетрагидроизохинолинил,

тетрагидрохинолинил, 2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, дигидробензтиенил, дигидробензфуранил, 2,3-дигидро-бензо[1,4]диоксинил, бензо[1,3]диоксолил, 2,2-диоксо-1,3-дигидро-2-бензотиенил, 4,5,6,7-тетрагидробензофуранил, индолинил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинил, 1,2,3,4-тетрагидропиридо[2,3-*b*]пиразинил, 3,4-дигидро-2*H*-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазолил, 4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридинил, 5,6-дигидро-8*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*c*][1,4]оксазинил, 5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазолил, 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазолил, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридинил, 6,7-дигидро-4*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*c*][1,4]оксазинил и 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[*d*][1,2,3]триазол-5-ил.

[0042] Неограничивающие примеры пятичленных гетероарильных групп включают без ограничения пирролильную, фуранильную, тиенильную, имидазолильную, фуразанильную, оксазолильную, оксадиазолильную, оксатриазолильную, изоксазолильную, тиазолильную, изотиазолильную, пиразолильную, триазолильную и тетразолильную группы.

[0043] Неограничивающие примеры шестичленных гетероарильных групп включают без ограничения пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил и триазинил.

[0044] Конкретные неограничивающие примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих шестичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают без ограничения бензофуранильную, бензотиофенильную, бензимидазолильную, бензоксазолильную, бензизоксазолильную, бензотиазолильную, бензизотиазолильную, изобензофуранильную, индолильную, изоиндолильную, индолизинильную, индолинильную, изоиндолинильную, пуринильную (например, аденинильную, гуанинильную), индазолильную, бензодиоксолильную, пирролопиридиновую и пиразолопиридинильную группы.

[0045] Конкретные неограничивающие примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих два конденсированных шестичленных кольца, включают без ограничения хинолинильную, изохинолинильную, хроманильную, тиохроманильную, хроменильную, изохроменильную, хроманильную, изохроманильную, бензодиоксанильную, хинолизинильную, бензоксазинильную, бензодиазинильную, пиридопиридинильную, хиноксалинильную, хиназолинильную, циннолинильную, фталазинильную, нафтиридинильную и птеридинильную группы.

[0046] Конкретные неограничивающие примеры бициклических гетероарильных групп, содержащих пятичленное кольцо, конденсированное с пятичленным кольцом, включают без ограничения 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазолил, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазолил и 1,4,5,6-тетрагидроциклопента[*d*][1,2,3]триазол-5-ил.

[0047] Термин "арил" означает циклическое или полициклическое ароматическое кольцо, содержащее от 5 до 12 атомов углерода. Термин арил включает как одновалентные формы, так и двухвалентные формы. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил и т. п. В данном конкретном варианте осуществления арил представляет собой фенил или нафтил, в частности фенил.

[0048] Термин "группа миметика на основе карбоновой кислоты" относится к суррогатным структурам или изостерам группы карбоновой кислоты, которые, как правило, сохраняют признаки группы карбоновой кислоты, необходимые для биологической активности, но модифицируют физико-химические свойства полученного соединения, такие как кислотность или липофильность. Такие группы миметика на основе карбоновой кислоты известны специалистам в области медицинской химии. Примеры групп миметика на основе карбоновой кислоты включают без ограничения тетразол, 3-трифторметил-1,2,4-триазол, гидроксамовые кислоты, сложные эфиры гидроксамовых кислот, фосфоновые кислоты, фосфиновые кислоты, сульфоновые кислоты, сульфиновые кислоты, сульфонамиды, сульфонилмочевины, ацилмочевины, тиазолидиндион, оксазолидиндион, оксадиазол-5(4*H*)-он, тиадиазол-5(4*H*)-он, оксатиадиазол-2-оксид, оксадиазол-5(4*H*)-тион, изоксазол, тетрамовую кислоту, циклопентан-1,3-дионы и циклопентан-1,2-дионы.

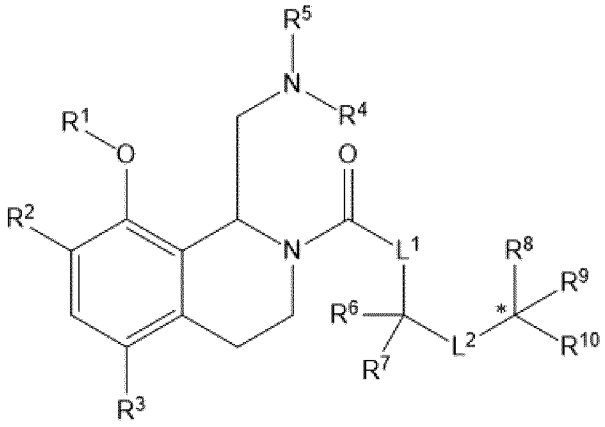
[0049] Термин "необязательно замещенный" относится либо к группам, структурам или молекулам, которые замещены, либо к группам, структурам или молекулам, которые не замещены.

[0050] В случае, если необязательные заместители выбраны из "одной или нескольких" групп, то следует понимать, что данное определение подразумевает, что все заместители выбраны из одной из указанных групп или заместители выбраны из двух или более указанных групп.

[0051] Фраза "соединение по настоящему изобретению" означает такие соединения, которые раскрыты в данном документе как в общем плане, так и конкретным образом.

Соединения по настоящему изобретению

[0052] В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы I:



(I),

где:

R^1 выбран из C_{1-4}алкилен-R^{11}, гетероциклила и 8-10-членного бициклического гетероарила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, C_{1-3}алкилен-OR^{14} и гетероарила, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, галогена, OH, C_{1-}

$_3$алкокси и циано; и где указанный 8-10-членный бициклический гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, галогена, OH и C_{1-3}алкокси;

R^2 выбран из водорода, фтора, хлора и C_{1-3}алкила;

R^3 выбран из водорода, фтора, хлора, брома, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}алкила, C_{1-3}галогеналкила и циано;

R^4 представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

R^5 представляет собой -C(O)-C_{1-4}алкил, -C(O)-гетероарил или -C(O)-арил, где указанные гетероарил и арил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, гидрокси, C_{1-3}алкокси, CO_2R^{15} и циано; или

R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероарильное или гетероциклильное кольцо, где:

указанное гетероциклильное кольцо содержит один или несколько фрагментов -C(O)-, присоединенных к атому азота, и является необязательно конденсированным с арильным или гетероарильным кольцом или необязательно присоединенным посредством спиросвязи к C_{3-7}циклоалкильной группе; и

указанные гетероарильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20};

L^1 и L^2 независимо выбраны из связи и -$CR^{21}R^{22}$-;

R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода, C_{1-4}алкила и C_{3-7}циклоалкила; или

R^6 и R^7, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо;

R^8 выбран из CO_2R^{23}, $C(O)NHSO_2C_{1-3}$алкила, тетразолила, 3-трифторметил-1,2,4-триазол-5-ила и группы миметика на основе карбоновой кислоты, выбранной из гидроксамовых кислот, сложных эфиров гидроксамовых кислот, фосфоновых кислот, фосфиновых кислот, сульфоновых кислот, сульфиновых кислот, сульфонамидов, сульфонилмочевин, ацилмочевин, тиазолидиндиона, оксазолидиндиона, оксадиазол-5(4*H*)-она, тиадиазол-5(4*H*)-она, оксатиадиазол-2-оксида, оксадиазол-5(4*H*)-тиона, изоксазола, тетрамовой кислоты, циклопентан-1,3-дионов и циклопентан-1,2-дионов;

R^9 выбран из водорода, C_{1-4}алкила, гидрокси, C_{1-3}алкокси и галогена;

R^{10} выбран из водорода и C_{1-4}алкила; или

R^9 и R^{10}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо; или

L^2 представляет собой связь, и R^7 и R^{10}, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, где:

указанное гетероциклильное кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

указанное циклоалкильное кольцо необязательно содержит 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи и необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3}алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3}алкиленовую группу, соединяющую C* с атомом углерода кольца; и

указанные циклоалкильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}галогеналкила и дейтерия;

R^{11} выбран из -C(O)-R^{24}, -SO_2-R^{25}, -NR^{26}C(O)-R^{27}, -$NR^{28}SO_2$-R^{29}, гетероциклила, арила и гетероарила, где указанные арильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклила и циано; и указанная гетероциклильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, оксо и циано;

R^{12} выбран из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, OR^{31}, $NR^{32}R^{33}$, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

R^{13} выбран из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, гетероарила, гетероциклила и $NR^{34}R^{35}$, где указанные гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

R^{17} выбран из водорода, C_{1-4}алкила, C(O)C_{1-3}алкила и C(O)$NR^{36}R^{37}$;

R^{18}, R^{19} и R^{20} независимо выбраны из C_{1-4}алкила, OH, C_{1-3}алкокси и $NR^{38}R^{39}$;

R^{24} выбран из C_{1-4}алкила, $NR^{40}R^{41}$ и OR^{42};

R^{25} выбран из C_{1-4}алкила и $NR^{43}R^{44}$;

R^{27} выбран из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-3}галогеналкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{45}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

R^{29} выбран из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-3}галогеналкила, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{46}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

R^{30} выбран из гидрокси, C_{1-3}алкокси, C_{3-7}циклоалкила, циано и $NR^{47}R^{48}$;

R^{40} выбран из водорода и C_{1-4}алкила;

R^{41} выбран из водорода, C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-3}алкокси, арила и гетероарила; или

R^{40} и R^{41}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероарильное или гетероциклильное кольцо, где указанные гетероарильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или

несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, C_{3-7}циклоалкила и циано;

R^{45} и R^{46} независимо выбраны из гидрокси, C_{1-3}алкокси и C_{3-7}циклоалкила; и

R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{26}, R^{28}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47} и R^{48} независимо выбраны из водорода, C_{1-4}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0053] Конкретные соединения по настоящему изобретению включают, например, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли, где, если не указано иное, каждый из R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, L^1, L^2, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{24}, R^{25}, R^{27}, R^{29}, R^{30}, R^{40} и R^{41} имеет любое из значений, определенных в данном документе ранее или в любом из пунктов (1) - (86) далее в данном документе:

(1) R^1 представляет собой C_{1-4}алкилен-R^{11};

(2) R^1 представляет собой CH_2-R^{11};

(3) R^1 представляет собой CH_2CH_2-R^{11};

(4) R^1 представляет собой CH(Me)-R^{11};

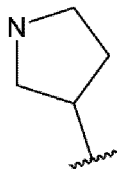
(5) R^1 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, гетероарила и C_{1-3}алкилен-OR^{14}, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

(6) R^1 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, гетероарила и C_{1-3}алкилен-OR^{14}, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

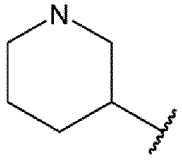
(7) R^1 представляет собой пиперидинил или пирролидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, гетероарила и C_{1-3}алкилен-OR^{14}, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

(8) R^1 представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, гетероарила и C_{1-3}алкилен-OR^{14}, где указанный гетероарил необязательно замещен C_{1-4}алкилом или C_{3-7}циклоалкилом;

(9) R^1 выбран из одной из следующих групп:



и



,

где ~~~ представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими

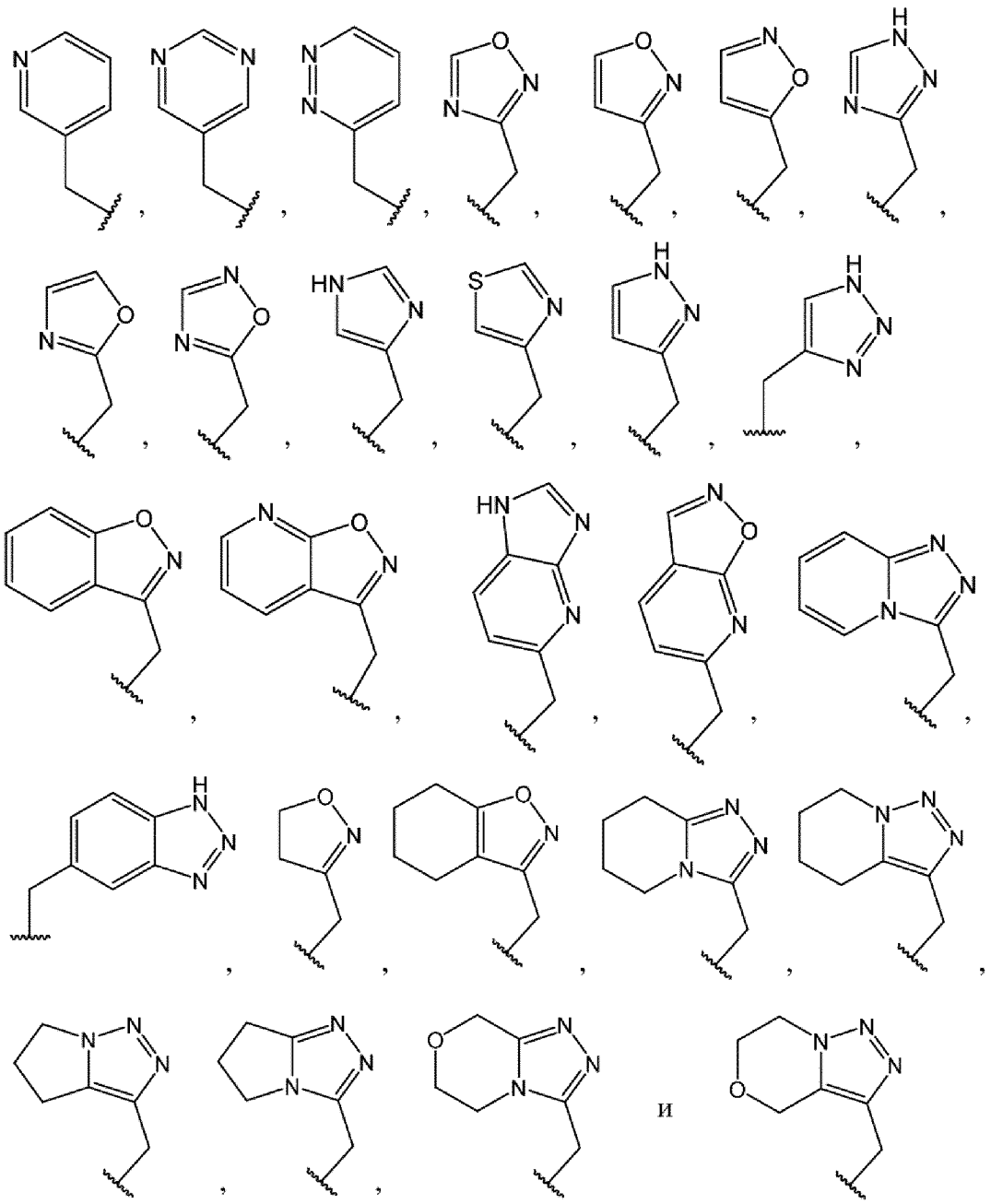
заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, гетероарила и C_{1-3}алкилен-OR^{14}, где указанный гетероарил необязательно замещен C_{1-4}алкилом или C_{3-7}циклоалкилом;

(10) R^1 представляет собой 8-10-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, галогена, OH и C_{1-3}алкокси;

(11) R^1 представляет собой 8-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, OH и C_{1-3}алкокси;

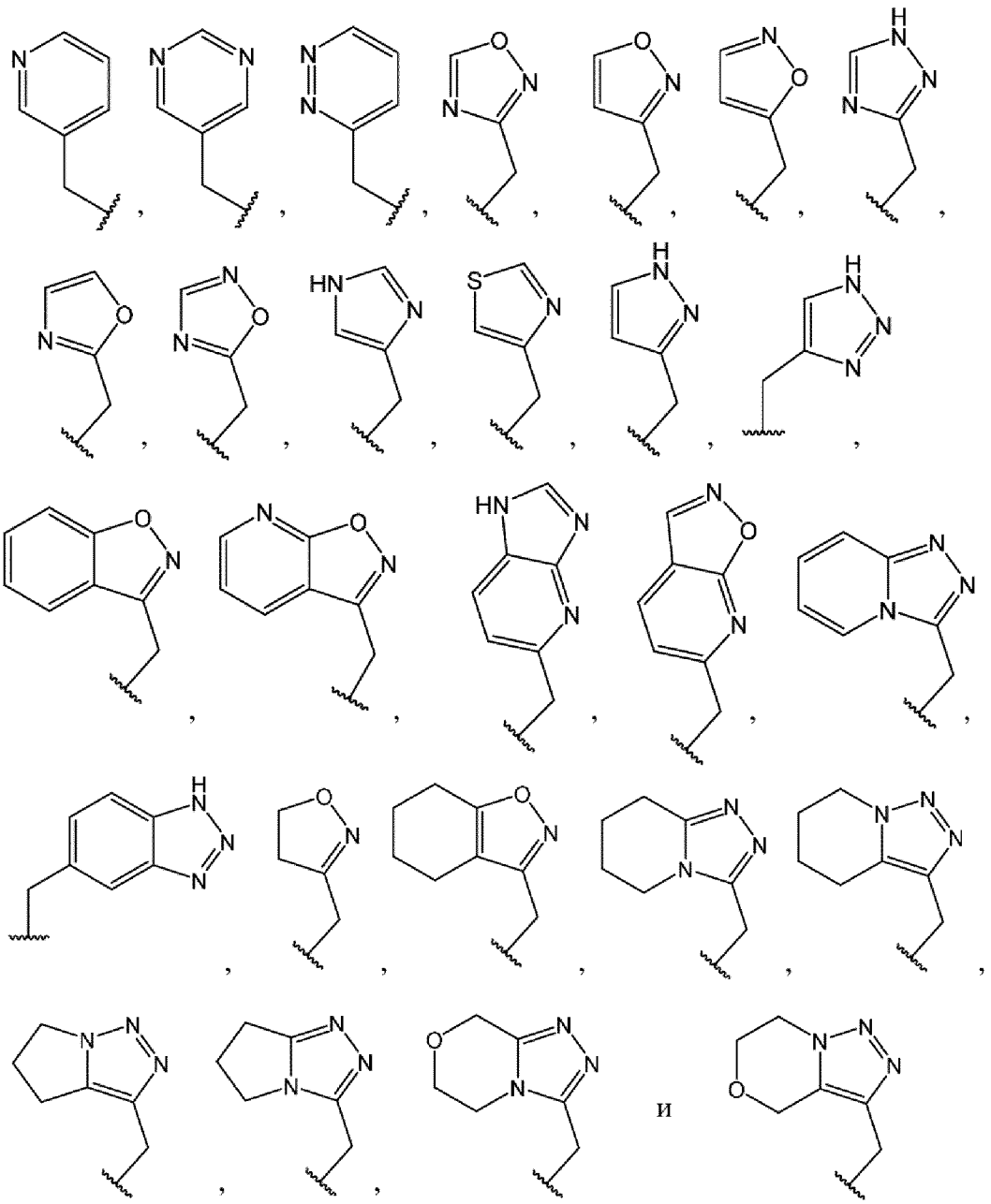
(12) R^1 представляет собой 6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазолил, 5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазолил или 1,4,5,6-тетрагидроцикло-пента[*d*][1,2,3]триазол-5-ил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, галогена, OH и C_{1-3}алкокси;

(13) R^1 выбран из одной из следующих групп:



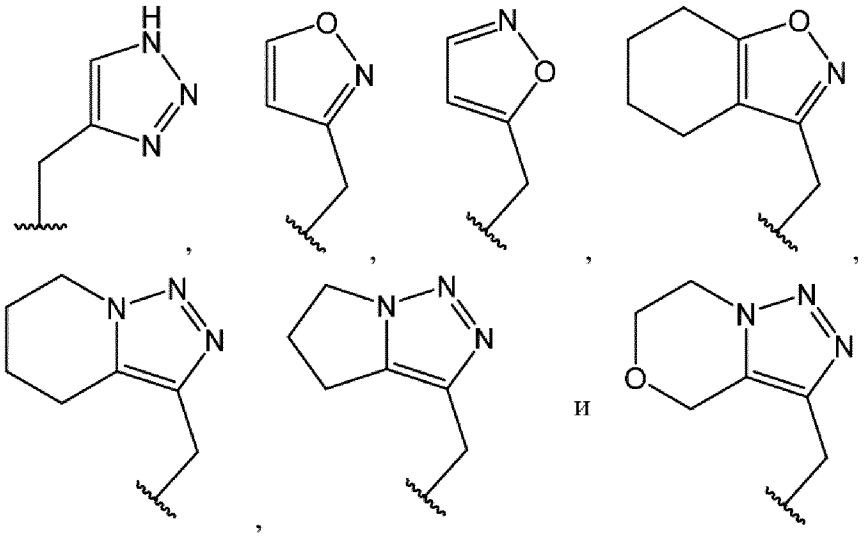
где ~~~ представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклоалкила и циано;

(14) R^1 выбран из одной из следующих групп:



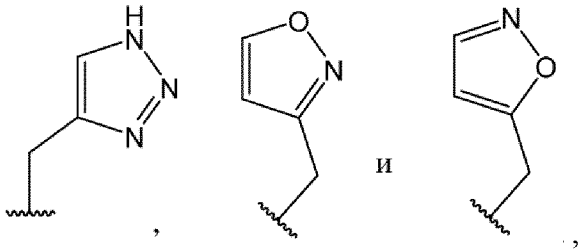
где ~~~ представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, C_{1-3}алкокси и циано;

(15) R^1 выбран из одной из следующих групп:



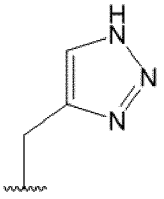
где 〰 представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклоалкила и циано;

(16) R^1 выбран из одной из следующих групп:



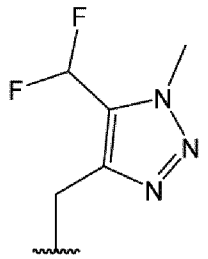
где 〰 представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила и C_{1-3}галогеналкила;

(17) R^1 представляет собой:

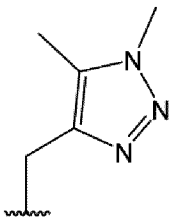


где 〰 представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила и C_{1-3}галогеналкила;

(18) R^1 представляет собой:



или



;

(19) R^2 выбран из водорода, фтора и хлора;

(20) R^2 представляет собой водород или фтор;

(21) R^3 выбран из водорода, хлора, брома, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}алкила, C_{1-3}галогеналкила и циано;

(22) R^3 выбран из водорода, хлора, брома, метокси, метила, трифторметила и циано;

(23) R^3 выбран из водорода и хлора;

(24) R^3 представляет собой хлор;

(25) R^4 представляет собой водород;

(26) R^5 представляет собой -C(O)-C_{1-4}алкил или -C(O)-арил, где указанная арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, гидрокси, C_{1-3}алкокси, CO_2R^{15} и циано;

(27) R^4 представляет собой водород, и R^5 представляет собой -C(O)-C_{1-4}алкил или -C(O)-арил, где указанная арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, гидрокси, C_{1-3}алкокси, CO_2R^{15} и циано;

(28) R^4 представляет собой водород, и R^5 представляет собой -C(O)-C_{1-4}алкил или -C(O)-арил, где указанная арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, гидрокси и CO_2R^{15};

(29) R^4 представляет собой водород, и R^5 представляет собой -C(O)-арил, где указанная арильная группа представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из фтора, гидрокси и CO_2R^{15};

(30) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероарильное или гетероциклильное кольцо, где:

указанное гетероциклильное кольцо содержит один или несколько фрагментов -C(O)-, присоединенных к атому азота, и является необязательно конденсированным с арильным или гетероарильным кольцом или необязательно присоединенным посредством спиросвязи к C_{3-7}циклоалкильной группе; и

указанные гетероарильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20};

(31) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное или гетероциклильное кольцо, где:

указанное гетероциклильное кольцо содержит фрагмент -C(O)-, присоединенный к атому азота, и является необязательно конденсированным с арильным или гетероарильным

кольцом или необязательно присоединенным посредством спиросвязи к C_{3-7}циклоалкильной группе; и

указанные гетероарильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

(32) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

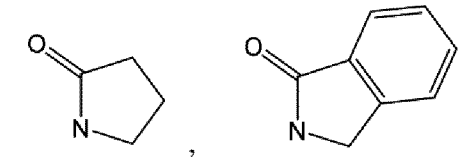
(33) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена и OH;

(34) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют пиразолильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена и OH;

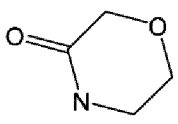
(35) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное кольцо, где указанное гетероциклильное кольцо содержит фрагмент -C(O)-, присоединенный к атому азота, и является необязательно конденсированным с арильным или гетероарильным кольцом или необязательно присоединенным посредством спиросвязи к C_{3-7}циклоалкильной группе; и указанное гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена и OH;

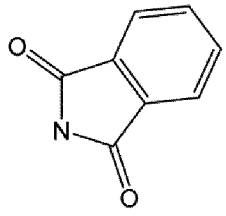
(36) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклильное кольцо, где указанное гетероциклильное кольцо содержит фрагмент -C(O)-, присоединенный к атому азота, и является необязательно конденсированным с фенильным или гетероарильным кольцом или необязательно присоединенным посредством спиросвязи к циклопропильной группе; и указанное гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, фтора и OH;

(37) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический фрагмент, выбранный из одного из следующих:



,

,


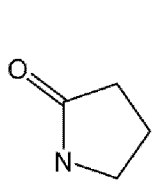
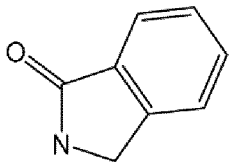
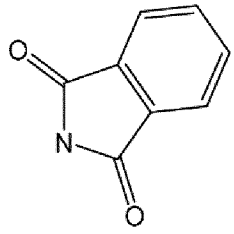
и


,

где насыщенное кольцо гетероциклического фрагмента необязательно

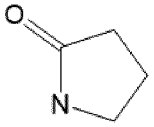
присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7}циклоалкильной группе, и где указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена и OH;

(38) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический фрагмент, выбранный из одного из следующих:


,

и

,

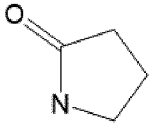
где насыщенное кольцо гетероциклического фрагмента необязательно присоединено посредством спиросвязи к циклопропильной группе, и где указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, фтора и OH;

(39) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют следующий гетероциклический фрагмент:


,

где гетероциклический фрагмент необязательно присоединен посредством спиросвязи к циклопропильной группе и необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила и фтора;

(40) R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют следующий гетероциклический фрагмент:


,

где гетероциклический фрагмент необязательно присоединен посредством спиросвязи к циклопропильной группе и необязательно замещен C_{1-3}алкилом, где указанная циклопропильная и/или C_{1-3}алкильная группа присоединены к гетероциклическому кольцу в альфа- или бета-положении относительно карбонильной группы;

(41) L^1 и L^2 независимо выбраны из связи и $-CH_2-$;

(42) L^1 представляет собой связь, и L^2 представляет собой $-CH_2-$;

(43) L^1 представляет собой CH_2-, и L^2 представляет собой связь;

(44) оба из L^1 и L^2 представляют собой связи;

(45) R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода и C_{1-4}алкила;

(46) R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода и метила;

(47) R^6 и R^7, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо;

(48) R^8 выбран из CO_2R^{23}, $C(O)NHSO_2C_{1-3}$алкила, тетразолила и 3-трифторметил-1,2,4-триазол-5-ила;

(49) R^8 выбран из CO_2R^{23}, $C(O)NHSO_2C_{1-3}$алкила и тетразолила;

(50) R^8 выбран из CO_2H, $C(O)NHSO_2Me$ и тетразолила;

(51) R^8 представляет собой CO_2H;

(52) R^9 выбран из водорода, C_{1-4}алкила, C_{1-3}алкокси и галогена;

(53) R^9 выбран из водорода, метила, метокси и фтора;

(54) R^9 выбран из C_{1-4}алкила, C_{1-3}алкокси и галогена;

(55) R^9 выбран из метила, метокси и фтора;

(56) R^9 представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

(57) R^9 представляет собой водород или метил;

(58) R^9 представляет собой метил;

(59) R^{10} выбран из водорода и метила;

(60) R^9 и R^{10}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо;

(61) L^2 представляет собой связь, и R^7 и R^{10}, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, где:

указанное гетероциклильное кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

указанное циклоалкильное кольцо необязательно содержит 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи и необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3}алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3}алкиленовую группу, соединяющую C* с атомом углерода кольца; и

указанные циклоалкильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и дейтерия;

(62) оба из L^1 и L^2 представляют собой связи, и R^7 и R^{10}, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, где:

указанное гетероциклильное кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

указанное циклоалкильное кольцо необязательно содержит углерод-углеродную двойную связь и необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3}алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3}алкиленовую группу, соединяющую C* с атомом углерода кольца; и

указанные циклоалкильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и дейтерия;

(63) L^2 представляет собой связь, и R^7 и R^{10}, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо, где указанное циклоалкильное кольцо необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3}алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3}алкиленовую группу, соединяющую C* с атомом углерода кольца, и указанное циклоалкильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и дейтерия;

(64) L^2 представляет собой связь, и R^7 и R^{10}, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют циклогексильное кольцо, где указанное циклогексильное кольцо необязательно содержит углерод-углеродную двойную связь и необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3}алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3}алкиленовую группу, соединяющую C* с атомом углерода кольца, и указанное циклогексильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH и дейтерия;

(65) R^{11} выбран из -C(O)-R^{24}, -NR^{26}C(O)-R^{27} и гетероарила, где указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклила и циано;

(66) R^{11} представляет собой -C(O)-R^{24}, и R^{24} выбран из $NR^{40}R^{41}$ и OR^{42};

(67) R^{11} представляет собой -NR^{26}C(O)-R^{27}, и R^{27} выбран из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

(68) R^{11} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклила и циано;

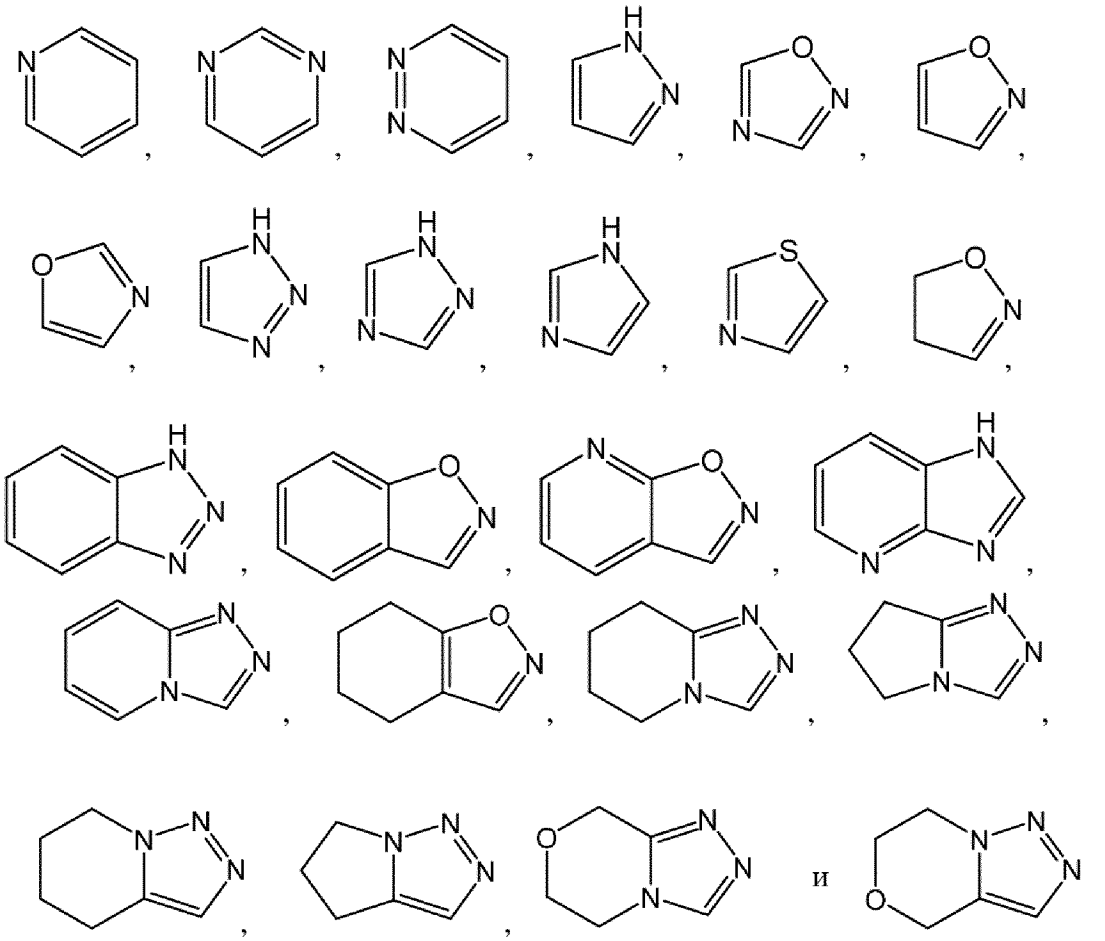
(69) R^{11} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, C_{1-3}алкокси и циано;

(70) R^{11} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, дифторметила, трифторметила, хлора, фтора, циклопропила, метокси, циано, оксетанила, CH_2-R^{30} и CH_2CH_2-R^{30};

(71) R^{11} представляет собой пиридил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, изоксазолопиридинил, имидазопиридинил или триазолопиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-}

$_3$алкокси, гетероциклила и циано;

(72) R^{11} представляет собой гетероарил, выбранный из:



причем каждый гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклоалкила и циано;

(73) R^{11} представляет собой оксазолил, изоксазолил или 1,2,3-триазолил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклоалкила и циано;

(74) R^{11} представляет собой 1,2,3-триазолил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклоалкила и циано;

(75) R^{11} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, оксо и циано;

(76) R^{11} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, галогена, OH и оксо;

(77) R^{11} представляет собой дигидроизоксазолил или дигидропиридинил, необязательно замещенные одним или несколькими заместителями, независимо

выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, галогена, OH и оксо;

(78) R^{29} выбран из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-3}галогеналкила и гетероарила, при этом указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила и C_{1-3}галогеналкила;

(79) R^{29} представляет собой метил, этил или циклопропил;

(80) R^{30} выбран из гидрокси, C_{1-3}алкокси, C_{3-7}циклоалкила и циано;

(81) R^{30} выбран из гидрокси, метокси, циклопропила и циано;

(82) R^{40} выбран из водорода и метила;

(83) R^{41} выбран из водорода, метила, циклопропила, метокси и фенила;

(84) R^{40} и R^{41}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное или гетероциклильное кольцо, при этом указанные гетероарильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, C_{3-7}циклоалкила и циано;

(85) R^{40} и R^{41}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклильное кольцо, при этом указанное гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена и OH;

(86) R^{40} и R^{41}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероциклильное кольцо, где указанное гетероциклильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, фтора и OH.

[0054] Предпочтительно R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (1) - (18) выше. В одном варианте осуществления R^1 является таким, как определено в пункте (2) выше. В другом варианте осуществления R^1 является таким, как определено в пунктах (7) - (9) выше. В другом варианте осуществления R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (13) - (18) выше. В дополнительном варианте осуществления R^1 является таким, как определено в пунктах (16) - (18) выше.

[0055] Предпочтительно R^2 является таким, как определено в любом из пунктов (19) - (20) выше. В одном варианте осуществления R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше.

[0056] Предпочтительно R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (21) - (24) выше. В другом варианте осуществления R^3 является таким, как определено в пунктах (23) - (24) выше.

[0057] Предпочтительно R^4 является таким, как определено в пункте (25) выше.

[0058] Предпочтительно R^5 является таким, как определено в пункте (26) выше.

[0059] Предпочтительно R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пунктов (27) - (29) выше. В другом варианте осуществления R^4 и R^5 являются такими, как определено в пункте (29) выше. В одном варианте осуществления R^4 и R^5 являются такими, как определено в пунктах (30) - (40) выше. В другом варианте осуществления R^4 и R^5

являются такими, как определено в пунктах (37) - (40) выше. В другом варианте осуществления R^4 и R^5 являются такими, как определено в пункте (34) выше. В дополнительном варианте осуществления R^4 и R^5 являются такими, как определено в пункте (40) выше.

[0060] Предпочтительно L^1 и L^2 являются такими, как определено в любом из пунктов (41) - (44) выше. В другом варианте осуществления L^1 и L^2 являются такими, как определено в пункте (44) выше.

[0061] Предпочтительно R^6 и R^7 являются такими, как определено в любом из пунктов (45) - (47) выше. В другом варианте осуществления R^6 и R^7 являются такими, как определено в пункте (46) выше.

[0062] Предпочтительно R^8 является таким, как определено в любом из пунктов (48) - (51) выше. В другом варианте осуществления R^8 является таким, как определено в пунктах (50) - (51) выше. В одном варианте осуществления R^8 является таким, как определено в пункте (51) выше.

[0063] Предпочтительно R^9 является таким, как определено в любом из пунктов (52) - (58) выше. В другом варианте осуществления R^9 является таким, как определено в пунктах (57) - (58) выше. В одном варианте осуществления R^9 является таким, как определено в пункте (58) выше.

[0064] Предпочтительно R^{10} является таким, как определено в пункте (59) выше.

[0065] Предпочтительно R^9 и R^{10} являются такими, как определено в пункте (60) выше.

[0066] Предпочтительно L^2, R^7 и R^{10} являются такими, как определено в любом из пунктов (61) - (64) выше. В другом варианте осуществления L^2, R^7 и R^{10} являются такими, как определено в пункте (64) выше.

[0067] Предпочтительно R^{11} является таким, как определено в любом из пунктов (65) - (77) выше. В другом варианте осуществления R^{11} является таким, как определено в пунктах (72) - (74) выше. В другом варианте осуществления R^{11} является таким, как определено в пунктах (73) - (74) выше. В дополнительном варианте осуществления R^1 является таким, как определено в пункте (2) выше, и R^{11} является таким, как определено в пунктах (72) - (74) выше.

[0068] Предпочтительно R^{29} является таким, как определено в пунктах (78) - (79) выше. В одном варианте осуществления R^{29} является таким, как определено в пункте (79) выше.

[0069] Предпочтительно R^{30} является таким, как определено в пунктах (80) - (81) выше. В одном варианте осуществления R^{30} является таким, как определено в пункте (81) выше.

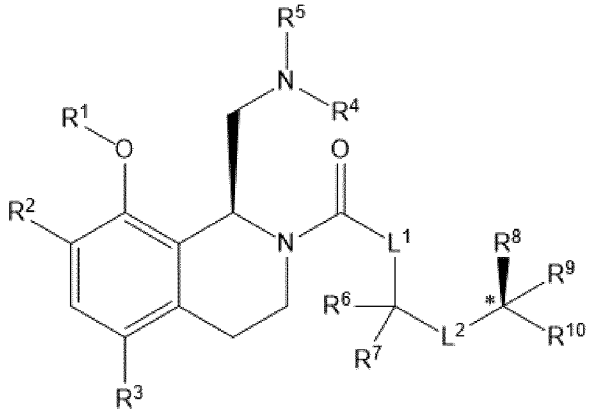
[0070] Предпочтительно R^{40} является таким, как определено в пункте (82) выше.

[0071] Предпочтительно R^{41} является таким, как определено в пункте (83) выше.

[0072] Предпочтительно R^{40} и R^{41} являются такими, как определено в любом из пунктов (84) - (86) выше. В другом варианте осуществления R^{40} и R^{41} являются такими, как

определено в пункте (86) выше.

[0073] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IA, показанной ниже:

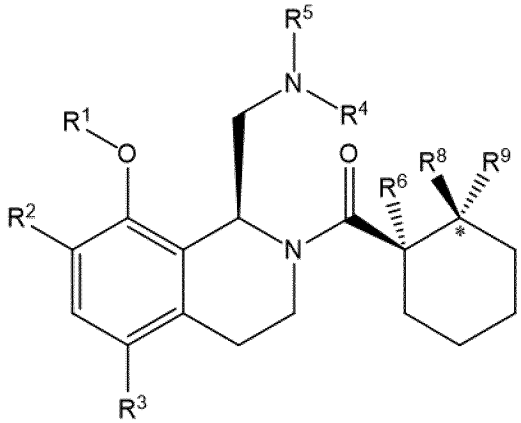


(IA),

где L^1 и L^2, а также R^1 - R^{10} являются такими, как определено в данном документе ранее.

[0074] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IA, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (7) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (23) - (24) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пунктов (37) - (40) выше; L^1 и L^2 являются такими, как определено в любом из пунктов (41) - (44) выше; R^6 и R^7 являются такими, как определено в любом из пунктов (45) - (47) выше; R^8 является таким, как определено в любом из пунктов (48) - (51) выше; R^9 является таким, как определено в любом из пунктов (52) - (58) выше; и R^{10} является таким, как определено в пункте (59) выше.

[0075] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IB, показанной ниже:



(IB),

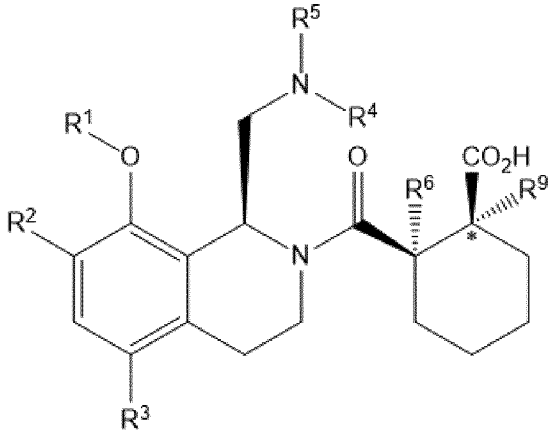
где R^1 - R^6, R^8 и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее.

[0076] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IB, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (7) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше;

R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (23) - (24) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пунктов (37) - (40) выше; R^6 представляет собой водород или метил; R^8 является таким, как определено в любом из пунктов (48) - (51) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пунктов (52) - (58) выше.

[0077] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IB, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (13) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (23) - (24) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пунктов (37) - (40) выше; R^6 представляет собой водород или метил; R^8 является таким, как определено в любом из пунктов (50) - (51) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пунктов (57) - (58) выше.

[0078] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IC, показанной ниже:

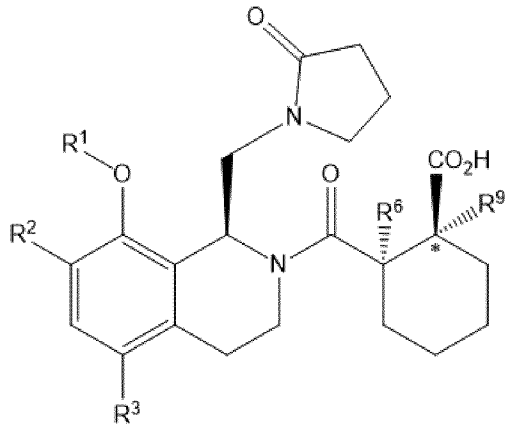


(IC),

где R^1 - R^6 и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее.

[0079] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IC, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (7) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (23) - (24) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пунктов (37) - (40) выше; R^6 представляет собой водород или метил; и R^9 является таким, как определено в любом из пунктов (57) - (58) выше.

[0080] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой ID, показанной ниже:



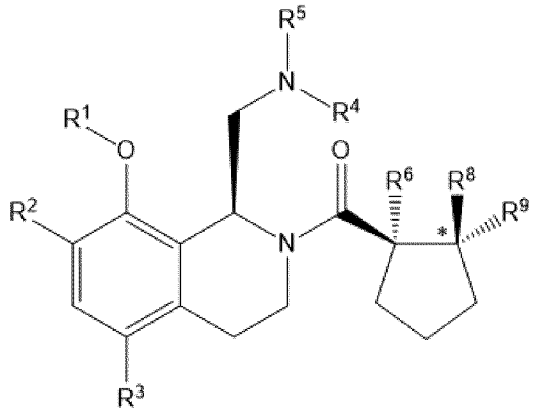
(ID),

где R^1 - R^3, R^6 и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее.

[0081] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой ID, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (7) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (23) - (24) выше; R^6 представляет собой водород или метил; и R^9 является таким, как определено в любом из пунктов (57) - (58) выше.

[0082] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой ID, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (9) и (13) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (23) - (24) выше; R^6 представляет собой водород; и R^9 является таким, как определено в пункте (58) выше.

[0083] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IE, показанной ниже:



(IE),

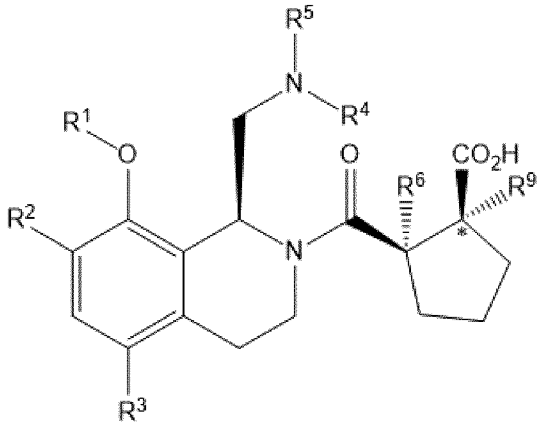
где R^1 - R^6, R^8 и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее.

[0084] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IE, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (7) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (21) - (24) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пунктов (37) - (40) выше; R^6 представляет собой водород

или метил; R^8 является таким, как определено в любом из пунктов (48) - (51) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пунктов (52) - (58) выше.

[0085] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IE, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (13) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (23) - (24) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пунктов (37) - (40) выше; R^6 представляет собой водород или метил; R^8 является таким, как определено в любом из пунктов (50) - (51) выше; и R^9 является таким, как определено в любом из пунктов (57) - (58) выше.

[0086] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IF, показанной ниже:

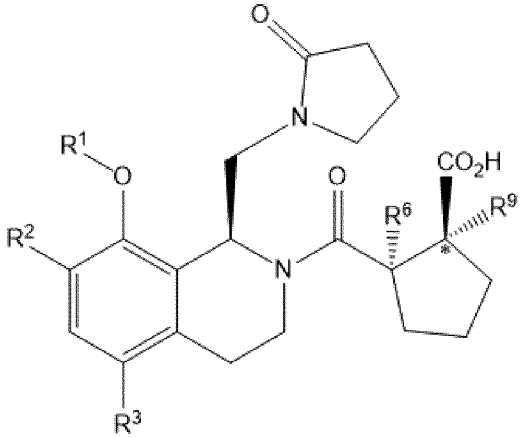


(IF),

где R^1 - R^6 и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее.

[0087] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IF, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (7) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (23) - (24) выше; R^4 и R^5 являются такими, как определено в любом из пунктов (37) - (40) выше; R^6 представляет собой водород или метил; и R^9 является таким, как определено в любом из пунктов (57) - (58) выше.

[0088] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IG, показанной ниже:



(IG),

где R^1 - R^3, R^6 и R^9 являются такими, как определено в данном документе ранее.

[0089] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IG, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (7) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (21) - (24) выше; R^6 представляет собой водород или метил; и R^9 является таким, как определено в любом из пунктов (57) - (58) выше.

[0090] В дополнительной группе соединений соединения характеризуются структурной формулой IG, показанной выше, где R^1 является таким, как определено в любом из пунктов (9) и (13) - (18) выше; R^2 является таким, как определено в пункте (20) выше; R^3 является таким, как определено в любом из пунктов (23) - (24) выше; R^6 представляет собой водород; и R^9 является таким, как определено в пункте (58) выше.

[0091] Конкретные соединения по настоящему изобретению включают любое из следующего:

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(2-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)этокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(2-(бензо[d]оксазол-2-карбоксамидо)этокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(5-метилизоксазол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(2-метилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую

кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5,7-дихлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-(((S)-1-(2-метилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-(((S)-1-(5-метилтиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-(((S)-1-(5-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((1S)-5-бром-8-((5-метилтиазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксо-1,3,3a,4,5,6-гексагидро-2H-изоиндол-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(пиридазин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-илметокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-

карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-имидазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-циано-1-этил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((1S)-5-бром-8-(1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((1S)-5-бром-8-(1-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-(2,2,2-трифторэтил)-

1H-имидазол-2-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-имидазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-фтор-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-метил-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-циано-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-метокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-

карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-метилтиазол-2-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изотиазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метилизотиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(изотиазол-3-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((1S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(R)-4-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-метил-4-оксобутановую кислоту;

1-(((S)-2-((1R,2S)-2-(2H-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-он;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиримидин-5-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1R,2S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридазин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(имидазо[1,2-a]пиримидин-2-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(изоксазоло[5,4-b]пиридин-3-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метилизоксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-

оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновую кислоту;

3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4,4-дифторциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1R,2S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-фторциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-этилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-этилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-метилизоксазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-(((S)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-(((R)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2S)-2-((S)-5-хлор-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-циклопропил-5-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-

азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,5-диметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-((2,5-бис(дифторметил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновую кислоту;

(R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую-4,4-d2 кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-

метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

1-(((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2-((1R,2S)-2-метил-2-(2H-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-он;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метил-4-(трифторметил)изоксазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-(дифторметил)-5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((7-фтор-2,7a-дигидробензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((6,7-дифторбензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2S)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-циклопропил-5-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-(2-(диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-1-метил-2-((S)-5-метил-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-

азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]оксазин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-циклопропил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-фтор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(((S)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-

метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[5,1-c][1,4]оксазин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-1-метил-2-((S)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1,5-бис(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((3-оксоморфолино)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,6R)-6-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновую кислоту;

5-(((S)-2-((1R,2S)-2-(1H-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-он;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)тиазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метилтиазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1R,3S,4R,6S)-4-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновую кислоту;

(1S,3S,4R,6R)-4-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-7-ил)окси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R,4S,5R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую-4,5-d2 кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[d][1,2,3]триазол-5-ил)окси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-

1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4,4-дифтор-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R,4S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-фтор-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R,4R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую-4-d кислоту;

(1S,2R,4S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R,5S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R,5R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R,4R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(2S,3R)-3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновую кислоту;

(1R,2R,6S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1R,2R,6R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2S,3R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту и

(1*S*,2*S*,3*S*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

или их фармацевтически приемлемые соли.

[0092] В одном варианте осуществления соединение формулы I выбрано из следующих соединений:

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-

1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-(((S)-1-(5-метилтиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-циано-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метилизоксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-

1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-циклопропил-5-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4,4-d2 кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-(дифторметил)-5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((7-фтор-2,7a-дигидробензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-циклопропил-5-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-1-метил-2-((S)-5-метил-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]оксазин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-циклопропил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((6-оксо-5-

азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[5,1-c][1,4]оксазин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-1-метил-2-((S)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1,5-бис(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((3-оксоморфолино)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,6R)-6-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1R,3S,4R,6S)-4-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновой кислоты;

(1S,2R,4S,5R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4,5-d2 кислоты;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R,4S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-фтор-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты и

(1S,2R,4R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4-d кислоты;

или их фармацевтически приемлемых солей.

[0093] В одном варианте осуществления соединение формулы I выбрано из следующих соединений:

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4,4-d2 кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[5,1-c][1,4]оксазин-3-

ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((3-оксоморфолино)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,6R)-6-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1R,3S,4R,6S)-4-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновой кислоты;

(1S,2R,4S,5R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4,5-d2 кислоты;

(1S,2R,4S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-фтор-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты и

(1S,2R,4R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4-d кислоты;

или их фармацевтически приемлемых солей.

[0094] В одном варианте осуществления соединение формулы I выбрано из следующих соединений:

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4,4-d2 кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновую кислоту;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты и

(1S,2R,4R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4-d кислоты;

или их фармацевтически приемлемых солей.

[0095] Различные функциональные группы и заместители, входящие в состав соединений по настоящему изобретению, как правило, выбирают так, чтобы молекулярная масса соединения не превышала 1000. Чаще молекулярная масса соединения будет составлять менее 750, например, менее 700 или менее 650.

[0096] Подходящие или предпочтительные признаки любых соединений по настоящему изобретению могут также быть подходящими признаками любого другого аспекта.

[0097] Подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению представляет собой, например, кислотно-аддитивную соль соединения по настоящему изобретению, которая является в достаточной степени основной, например, кислотно-аддитивную соль, образованную с помощью, например, неорганической или

органической кислоты, например, хлористоводородной, бромистоводородной, серной, фосфорной, трифторуксусной, муравьиной, лимонной или малеиновой кислоты. Кроме того, подходящая фармацевтически приемлемая соль соединения по настоящему изобретению, которая является в достаточной степени кислотной, представляет собой соль щелочных металлов, например, натриевую или калиевую соль, соль щелочно-земельных металлов, например, кальциевую или магниевую соль, аммонийную соль или соль, образованную с помощью органического основания, что обеспечивает физиологически приемлемый катион, например, соль, образованную с помощью метиламина, диметиламина, триметиламина, пиперидина, морфолина или трис-(2-гидроксиэтил)амина.

[0098] Соединения, которые характеризуются одной и той же молекулярной формулой, но отличаются по природе или последовательности связей между их атомами или расположением их атомов в пространстве, называются "изомерами". Изомеры, которые отличаются по расположению их атомов в пространстве, называются "стереоизомерами". Стереоизомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга, называются "диастереомерами", а стереоизомеры, которые являются несовпадающими при наложении зеркальными отображениями друг друга, называются "энантиомерами". Если соединение имеет асимметричный центр, например, связанный с четырьмя разными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер можно характеризовать по абсолютной конфигурации его асимметричного центра и описывать согласно правилам R- и S-последовательности Кана и Прелога или с помощью способа, при котором по вращению молекулами плоскости поляризованного света изомеры обозначают как правовращающие или левовращающие (т. е. (+)- или (-)-изомеры соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде отдельного энантиомера, либо в виде смеси энантиомеров. Смесь, содержащая равные доли энантиомеров, называется "рацемической смесью".

[0099] Как правило, соединения по настоящему изобретению обладают одним или несколькими асимметрическими центрами; следовательно, такие соединения могут быть получены в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, описание или упоминание конкретного соединения в настоящем описании и формуле изобретения подразумевает включение как отдельных энантиомеров, диастереоизомеров, так и их смесей, рацемических или иных. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области техники (см. обсуждение в главе 4 "Advanced Organic Chemistry", 4-е издание J. March, John Wiley and Sons, New York, 2001), например, путем синтеза из оптически активных исходных материалов или путем разделения рацемической формы. Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут иметь центры геометрической изомерии (E- и Z-изомеры). Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры, а также их смеси, обладающие активностью в отношении активации Nrf2.

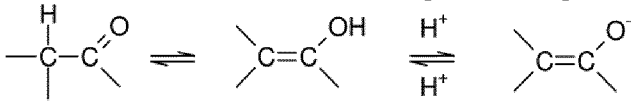
[00100] Настоящее изобретение также охватывает соединения по настоящему изобретению, определенные в данном документе, которые содержат одно или несколько

изотопных замещений. Например, H может быть в любой изотопной форме, включая ^{1}H, ^{2}H (D) и ^{3}H (T); C может быть в любой изотопной форме, включая ^{12}C, ^{13}C и ^{14}C; и O может быть в любой изотопной форме, включая ^{16}O и ^{18}O и т. п.

[00101] Также следует понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут существовать в сольватированной, а также в несольватированной формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают активностью в отношении активации Nrf2.

[00102] Следует также понимать, что определенные соединения по настоящему изобретению могут проявлять полиморфизм, и что настоящее изобретение охватывает все такие формы, которые обладают активностью в отношении активации Nrf2.

[00103] Соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде целого ряда разных таутомерных форм, и ссылки на соединения по настоящему изобретению включают все такие формы. Во избежание неоднозначности толкования, если соединение может существовать в одной из нескольких таутомерных форм, и при этом конкретно описана или показана только одна, все остальные формы все равно охватываются соединениями по настоящему изобретению. Примеры таутомерных форм включают кето-, енольные- и енолятные формы, как, например, в следующих таутомерных парах: кето/енол (проиллюстрировано ниже), имин/енамин, амид/иминоспирт, амидин/амидин, нитрозо/оксим, тиокетон/ентиол и нитро/ацинитро.



кето енол енолят

[00104] Соединения по настоящему изобретению, содержащие функциональную аминогруппу, могут также образовывать *N*-оксиды. Ссылка в данном документе на соединение формулы I, которое содержит функциональную аминогруппу, также включает *N*-оксид. Если соединение содержит несколько функциональных аминогрупп, то один или несколько атомов азота могут быть окислены с образованием *N*-оксида. Конкретными примерами *N*-оксидов являются *N*-оксиды третичного амина или атома азота из азотсодержащего гетероцикла. *N*-оксиды могут быть образованы путем обработки соответствующего амина окислительным средством, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), см., например, *Advanced Organic Chemistry*, под авторством Jerry March, 4-е издание, Wiley Interscience, страницы. Более конкретно, *N*-оксиды можно получить посредством процедуры от L. W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), при которой аминосоединение вводят в реакцию с *м*-хлорпероксибензойной кислотой (MCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

[00105] Соединения по настоящему изобретению можно вводить в форме пролекарства, которое расщепляется в организме человека или животного с

высвобождением соединения по настоящему изобретению. Пролекарство можно применять для изменения физических свойств и/или фармакокинетических свойств соединения по настоящему изобретению. Пролекарство может быть образовано, если соединение по настоящему изобретению содержит подходящую группу или заместитель, к которым может быть присоединена группа, модифицирующая свойства. Примеры пролекарств включают расщепляемые *in vivo* сложноэфирные производные, которые могут быть образованы при карбоксигруппе или гидроксигруппе соединения по настоящему изобретению, и расщепляемые *in-vivo* амидные производные, которые могут быть образованы при карбоксигруппе или аминогруппе соединения по настоящему изобретению.

[00106] Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы I, определенные в данном документе ранее, если их можно получать посредством органического синтеза и если они становятся доступными в организме человека или животного путем расщепления пролекарства на их основе. Соответственно, настоящее изобретение включает такие соединения формулы I, которые получают с помощью способов органического синтеза, а также такие соединения, которые образуются в организме человека или животного за счет метаболических превращений предшественника соединения, т. е. соединение формулы I может быть соединением, получаемым синтетическим путем, или соединением, получаемым метаболическим путем.

[00107] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы I является таким, которое, исходя из обоснованной медицинской оценки, рассматривается как подходящее для введения в организм человека или животного без проявления нежелательной фармакологической активности и без чрезмерной токсичности.

[00108] Различные формы пролекарства были описаны, например, в следующих

[00109] документах:

a) Methods in Enzymology, том 42, стр. 309-396, под редакцией K. Widder, *et al.* (Academic Press, 1985);

b) Design of Pro-drugs, под редакцией H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);

c) A Textbook of Drug Design and Development, под редакцией Krogsgaard-Larsen и H. Bundgaard, глава 5 "Design and Application of Pro-drugs", под авторством H. Bundgaard, стр. 113-191 (1991);

d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);

e) H. Bundgaard, *et al.*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);

f) N. Kakeya, *et al.*, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);

g) T. Higuchi and V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, том 14; и

h) E. Roche (автор), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

[00110] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы I, которое содержит карбоксигруппу, представляет собой, например,

его расщепляемый *in vivo* сложный эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир соединения формулы I, содержащего карбоксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходной кислоты. Подходящие фармацевтически приемлемые сложные эфиры соединений, содержащих карбоксигруппу, включают сложные C_{1-6}алкиловые эфиры, такие как метиловые, этиловые и *трет*-бутиловые, сложные C_{1-6}алкоксиметиловые эфиры, такие как сложные метоксиметиловые эфиры, сложные C_{1-6}алканоилоксиметиловые эфиры, такие как сложные пивалоилоксиметиловые эфиры, сложные 3-фталидиловые эфиры, сложные C_{3-8}циклоалкилкарбонилокси-C_{1-6}акиловые эфиры, такие как сложные циклопентилкарбонилоксиметиловые и 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловые эфиры,

[00111] сложные 2-оксо-1,3-диоксоленилметиловые эфиры, такие как сложные 5-метил-2-оксо-1,3-диоксолен-4-илметиловые эфиры, и сложные C_{1-6}алкоксикарбонилокси-C_{1-6}алкиловые эфиры, такие как сложные метоксикарбонилоксиметиловые и

[00112] 1-метоксикарбонилоксиэтиловые эфиры.

[00113] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы I, которое содержит гидроксигруппу, представляет собой, например, его расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир. Расщепляемый *in vivo* сложный эфир или простой эфир соединения формулы I, что содержит гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир или простой эфир, который расщепляется в организме человека или животного с образованием исходного гидроксисоединения. Подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемые сложные эфиры с гидроксигруппой, включают группы, образующие неорганические сложные эфиры, такие как сложные эфиры фосфорной кислоты (в том числе фосфорамидитные циклические сложные эфиры). Дополнительные подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемые сложные эфиры с гидроксигруппой, включают C_{1-10}алканоильные группы, такие как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенная бензоильная и фенилацетильная группы, C_{1-10}алкоксикарбонильные группы, такие как этоксикарбонильная, *N, N*-$(C_{1-6})_2$карбамоильная, 2-диалкиламиноацетильная и 2-карбоксиацетильная группы. Примеры заместителей в кольце при фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, *N*-алкиламинометил, *N, N*-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и 4-(C_{1-4}алкил)пиперазин-1-илметил. Подходящие группы, образующие фармацевтически приемлемые простые эфиры с гидроксигруппой, включают α-ацилоксиалкильные группы, такие как ацетоксиметильные и пивалоилоксиметильные группы.

[00114] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы I, которое содержит карбоксигруппу, представляет собой, например, его расщепляемый *in vivo* амид, например амид, образуемый с помощью амина, такого как аммиак, C_{1-4}алкиламина, такого как метиламин, $(C_{1-4}алкил)_2$-амина, такого как диметиламин, *N*-этил-*N*-метиламин или диэтиламин, C_{1-4}алкокси-C_{2-4}алкиламина, такого как 2-метоксиэтиламин, фенил-C_{1-4}алкиламина, такого как бензиламин, и аминокислот,

таких как глицин или его сложный эфир.

[00115] Подходящее фармацевтически приемлемое пролекарство на основе соединения формулы I, которое содержит аминогруппу, представляет собой, например, его расщепляемое *in vivo* амидное производное. Подходящие фармацевтически приемлемые амиды, образованные за счет аминогруппы, включают, например, амид, образованный с помощью C_{1-10}алканоильных групп, таких как ацетильная, бензоильная, фенилацетильная и замещенные бензоильная и фенилацетильная группы. Примеры заместителей в кольце при фенилацетильной и бензоильной группах включают аминометил, *N*-алкиламинометил, *N, N*-диалкиламинометил, морфолинометил, пиперазин-1-илметил и

[00116] 4-(C_{1-4}алкил)пиперазин-1-илметил.

[00117] Эффекты *in vivo* соединения формулы I частично могут проявляться за счет одного или нескольких метаболитов, которые образуются в организме человека или животного после введения соединения формулы I. Как определено в данном документе ранее, эффекты *in vivo* соединения формулы I могут также проявляться за счет метаболических превращений предшественника соединения (пролекарства).

[00118] Также следует понимать, что соединения формулы I также могут быть ковалентно связаны (в любом подходящем положении) с другими группами, такими как, например, солюбилизирующие фрагменты (например, PEG-полимеры), фрагменты, обеспечивающие возможность их прикрепления к твердой подложке (такие как, например, биотинсодержащие фрагменты), и лиганды для целенаправленного воздействия (такие как антитела или фрагменты антител).

Синтез

[00119] Следует понимать, что все предложенные условия реакций в описании способов синтеза, описанных ниже, и в упоминаемых способах синтеза, которые применяются для получения исходных материалов, в том числе выбор растворителя, среды для проведения реакции, температуры реакции, продолжительности эксперимента и процедуры обработки, могут быть выбраны специалистом в данной области техники.

[00120] Специалисту в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, присутствующие в различных участках молекулы, должны быть совместимы с применяемыми реагентами и условиями реакции.

[00121] Необходимые исходные материалы можно получить с помощью стандартных процедур органической химии. Получение таких исходных материалов описано в рамках следующих иллюстративных вариантов способа и в пределах прилагаемых примеров. В качестве альтернативы необходимые исходные материалы можно получить посредством процедур, аналогичных проиллюстрированным процедурам, которые находятся в пределах квалификации среднего специалиста в области органической химии.

[00122] Следует понимать, что в ходе синтеза соединений по настоящему изобретению с помощью способов, описанных ниже, или в ходе синтеза определенных исходных материалов может быть необходимо защитить определенные группы

заместителей для предотвращения нежелательных реакций с их участием. Специалисту в области химии будет понятно, когда такая защита является необходимой, и каким образом такие защитные группы можно вводить, а позже удалять.

[00123] Информацию о примерах защитных групп см. в одном из множества общих руководств по данной теме, например, "Protecting groups in Organic Synthesis (3-е изд.), John Wiley & Sons, NY (1999)", T. Greene & P. Wuts. Защитные группы можно удалять с помощью любого подходящего способа, описанного в литературе или известного специалисту в области химии как подходящий для удаления указанной защитной группы, при этом такие способы выбирают так, чтобы удаление защитной группы оказывало минимальное влияние на группы, находящиеся в других местах молекулы.

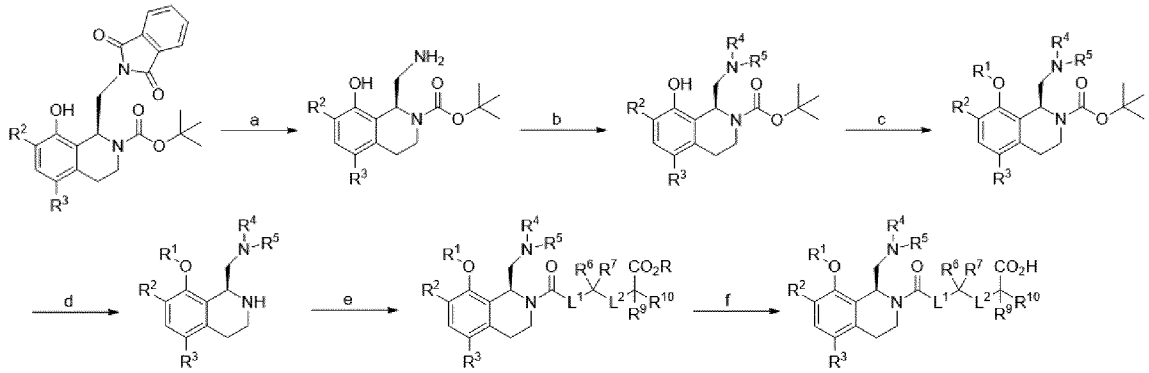
[00124] Таким образом, если реагенты содержат, например, такие группы, как амино-, карбокси- или гидроксигруппы, то может быть необходимо защитить группу в некоторых реакциях, упоминаемых в данном документе.

[00125] В качестве примера, подходящей защитной группой для амино- или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетильная, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или *трет*-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонильная, или ароильная группа, например, бензоильная. Условия снятия защиты для упомянутых выше защитных групп безусловно меняются в зависимости от выбора защитной группы. Таким образом, например, ацильную группу, такую как алканоильная, или алкоксикарбонильную группу, или ароильную группу можно удалять посредством, например, гидролиза с помощью подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. В качестве альтернативы ацильную группу, такую как *трет*-бутоксикарбонильная группа, можно удалять, например, посредством обработки подходящей кислотой, такой как хлористоводородная, серная, или фосфорная кислота, или трифторуксусная кислота, а арилметоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонильная группа, можно удалять, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле, или посредством обработки кислотой Льюиса, например, $BF_3.OEt_2$. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которую можно удалить посредством обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламином, или гидразином.

[00126] Специалисту в данной области техники будет понятно, что соединения по настоящему изобретению можно получать известным образом, различными способами. Соединения формулы I можно получать с помощью приведенных ниже способов, с помощью способов, приведенных в разделе экспериментов, или с помощью аналогичных способов. Описанные пути иллюстрируют лишь некоторые из способов, которые можно применять для синтеза соединений формулы I, и специалисту в данной области техники будет понятно, что порядок стадий реакции не ограничен описанными стадиями. Также следует понимать, что определение нуклеофила и электрофила не ограничено тем, что

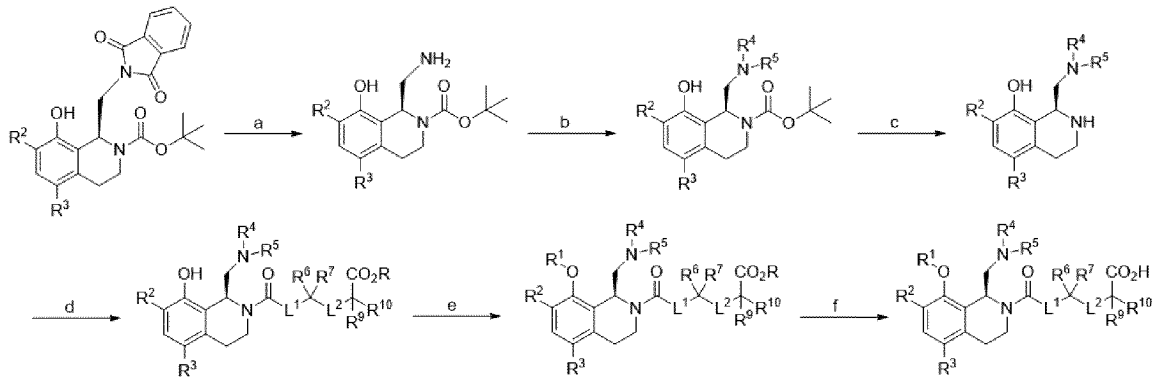
описано в данном документе, и в некоторых случаях может потребоваться поменять определения местами. Разные подходы к стратегии химического синтеза описаны в "Organic Synthesis: The Disconnection Approach", 2-е издание, S. Warren и P. Wyatt (2008).

Общий способ A



[00127] В типичной процедуре синтеза фталимид, если он применяется в качестве защитной группы, удаляют с применением типичных реагентов (например, гидразина) и амин вводят в реакцию с соответствующими реагентами, чтобы внедрить требуемое замещение NR^4R^5. Третья стадия предусматривает внедрение требуемого эфира посредством общепринятых способов, таких как алкилирование с помощью алкилгалогенида или активированного спирта (например, мезилата, трифлата) или реакция Мицунобу с применением таких реагентов, как DBAD или DEAD, и подходящего фосфина. Защитную Boc-группу затем удаляют, как правило, посредством обработки с помощью HCl. Группа $L^1C(R^6)(R^7)L^2C(R^8)(R^9)R^{10}$ может быть введена из соответствующим образом замещенного и защищенного производного бис-кислоты; в идеальном случае, где одна кислотная группа активирована для реакции с аминогруппой тетрагидроизохинолинового (THIQ) остова, а другая кислотная группа защищена соответствующим образом, например, как сложный бензиловый или диметоксибензиловый эфир, или за счет раскрытия кольца подходящего циклического ангидрида, или за счет реакции с хлорангидридом. Типичные реагенты амидного сочетания, такие как HATU, применяют для активации кислоты. На финальной стадии защитную группу удаляют из карбоновой кислоты посредством подходящей методики, такой как гидролиз, гидрогенолиз, воздействие сильных кислот, таких как HCl или TFA, или кислоты Льюиса, такой как BBr_3.

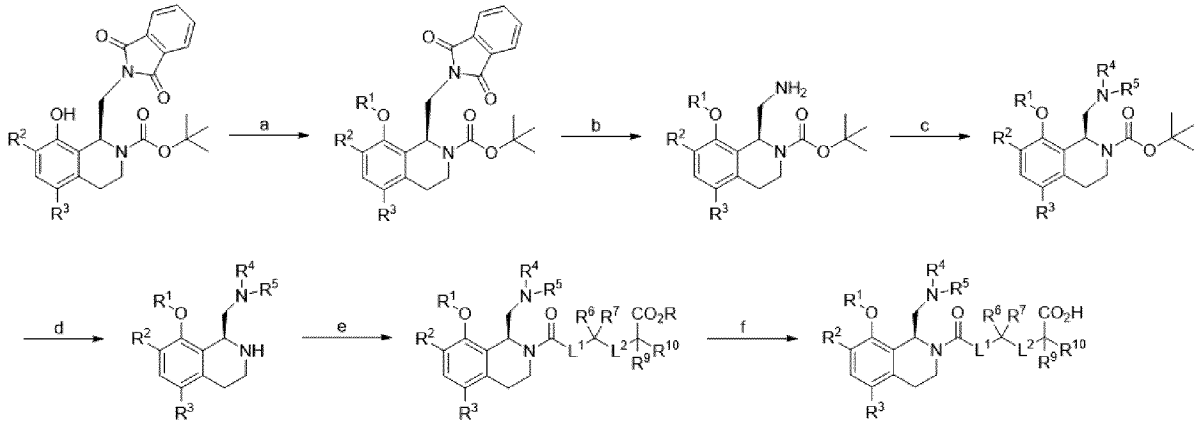
Общий способ B



[00128] В дополнительной типичной процедуре порядок стадий может быть изменен

по сравнению с общим способом A. Первые две стадии проводят, как описано в общем способе A. На третьей стадии защитную Boc-группу ($CO_2{}^tBu$) затем удаляют, как правило, посредством обработки с помощью HCl. Затем можно вводить группу $L^1C(R^6)(R^7)L^2C(R^8)(R^9)R^{10}$ на четвертой стадии, описанной в общем способе A, с последующим внедрением требуемого эфира посредством общепринятых способов, таких как алкилирование с помощью алкилгалогенида или активированного спирта (например, мезилата, трифлата) или реакция Мицунобу с применением таких реагентов, как DBAD или DEAD, и подходящего фосфина. На финальной стадии защитную группу удаляют из карбоновой кислоты посредством подходящей методики, такой как гидролиз, гидрогенолиз, воздействие сильных кислот, таких как HCl или TFA, или кислоты Льюиса, такой как BBr_3.

Общий способ C



[00129] В дополнительной типичной процедуре порядок стадий может быть изменен по сравнению с общими способами A и B. Требуемый эфир внедряют на первой стадии, причем снова посредством общепринятых способов, описанных в приведенных выше общих способах A и B. Фталимидную защитную группу удаляют на второй стадии, а амин вводят в реакцию с соответствующими реагентами для внедрения требуемого замещения NR^4R^5. Затем защитную Boc-группу удаляют и группу $L^1C(R^6)(R^7)L^2C(R^8)(R^9)R^{10}$ можно затем вводить на пятой стадии. Финальная стадия предусматривает удаление защитной группы карбоновой кислоты, как описано в приведенных выше общих способах.

[00130] THIQ-остов, в котором R^3 представляет собой бром, может быть сконструирован в соответствии с путем, указанным на схеме 1.

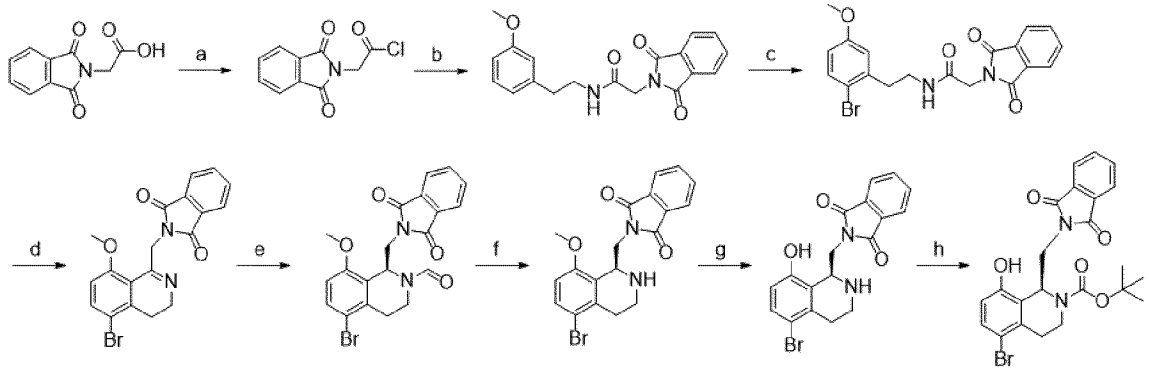


Схема 1: a) $SOCl_2$, EtOAc; b) 2-(3-метоксифенил)этан-1-амин, Et_3N, DCM; c) NBS,

DMF; d) P_2O_5, MeCN; e) димер хлорида бензолрутения(II), (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-*n*-тозил-1,2-дифенилэтилен-диамин, Et_3N, HCO_2H, MeCN; f) HCl, THF; g) BBr_3, DCM; h) Boc_2O, DCM.

[00131] С помощью общеизвестных способов соединения, в которых R^8 представляет собой -COOH, могут быть превращены в соединения, содержащие другие группы, определенные для R^8 в формуле 1, такие как тетразол, посредством реакции соответствующего нитрила с азидом, как показано на схеме 2.

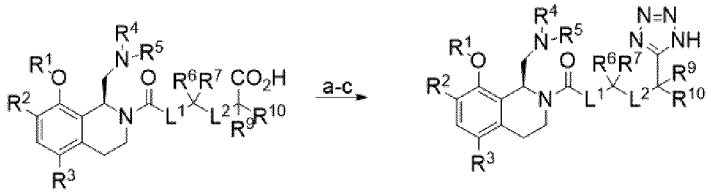


Схема 2: a) HATU, DIPEA, NH_4Cl, DMF; b) $POCl_3$, имидазол, пиридин; c) $^nBu_3SnN_3$, ксилол.

[00132] Варианты в положении R^3 могут быть успешно получены из соединений по настоящему изобретению или их промежуточных соединений, в которых R^3 представляет собой бром, за счет химических реакций, хорошо известных в данной области техники, как проиллюстрировано на схемах 3 и 4. Соединения по настоящему изобретению, в которых R^3 представляет собой H или Cl, могут быть получены из промежуточных соединений, в которых R^3 представляет собой Br, в соответствии со способом, указанным на схеме 3.

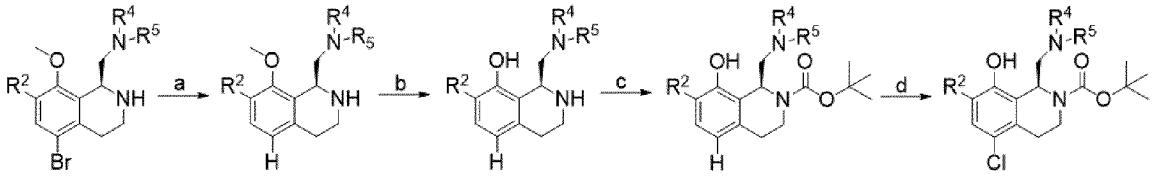


Схема 3: a) H_2, 10% Pd/C, THF, EtOH; b) BBr_3, DCM; c) Boc_2O, DCM; d) NCS, DMF.

[00133] Как показано на схеме 4, превращение заместителя R^3, представляющего собой бром, в подходящий боронат или бороновую кислоту обеспечивает возможность получения фтор- и трифтор-производных. Бром может быть превращен в алкильную группу посредством реакции с подходящим алкилборонатом с применением подходящего палладиевого катализатора; например, когда алкил представляет собой метил, подходящий боронат представляет собой 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинан, а подходящий палладиевый катализатор представляет собой $Pd(dppf)Cl_2$. Соединения, в которых R^3 представляет собой циано, могут быть получены из бром-производных посредством обработки цианирующим средством, таким как $Zn(CN)_2$, с применением палладиевого катализатора, такого как $Pd(PPh_3)_4$.

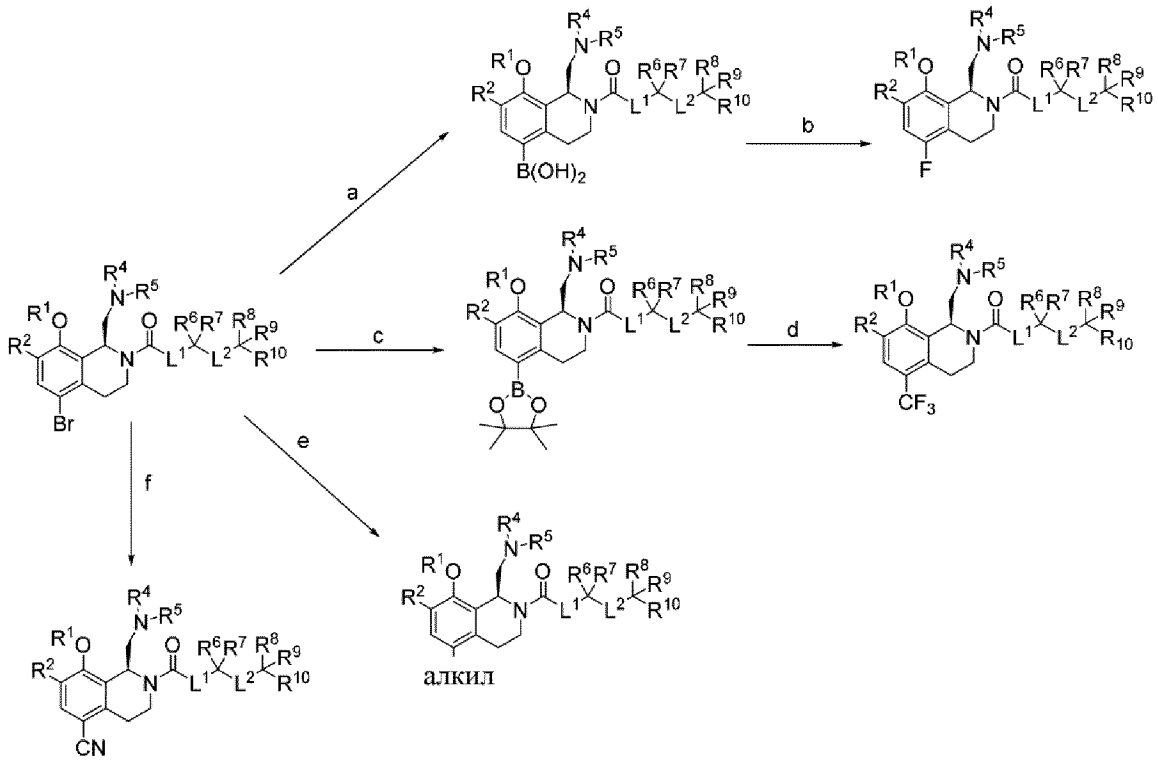


Схема 4: a) дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан, X-phos Pd, гипоборная кислота; b) CF_3SO_3Ag, SelectFluor®; c) бис(пинаколато)дибор, $Pd(dppf)Cl_2$; d) триметокси(трифторметил)боранид калия, $Cu(OAc)_2$; e) $Pd(dppf)Cl_2$, алкилборан; f) $Zn(CN)_2$, $Pd(PPh_3)_4$.

[00134] Соединения по настоящему изобретению, в которых $-NR^4R^5$ представляет собой индолинон, могут быть получены посредством восстановления соответствующего фталимида последовательно с помощью борогидрида натрия, а затем триэтилсилана в соответствии со схемой 5.

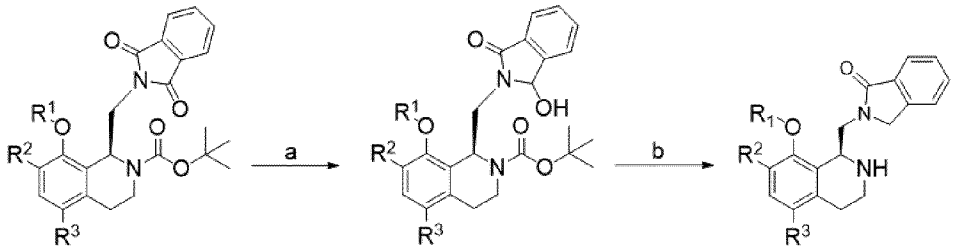


Схема 5: a) $NaBH_4$, MeOH; b) TFA, Et_3SiH.

[00135] Соединения по настоящему изобретению, в которых группа $-NR^4R^5$ представляет собой пирролидинон, могут быть получены из промежуточных соединений, в которых $-NR^4R^5$ представляет собой фталимидную группу, посредством удаления фталимидной группы с помощью гидразина, с последующим превращением полученного первичного амина в пирролидинон за счет реакции с соответствующим лактоном или сложным ω-галогенэфиром или в индолинон в соответствии с путями, указанными на схеме 6.

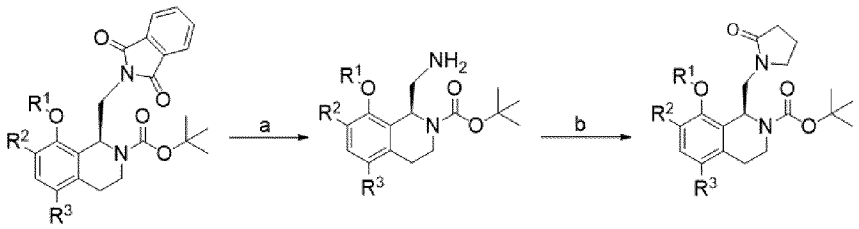


Схема 6: a) N_2H_4, EtOH; b) метил-4-бромбутаноат, Et_3N, PhMe.

[00136] Соединения по настоящему изобретению, в которых R^2 представляет собой заместитель-галоген, могут быть получены из промежуточных соединений или примеров по настоящему изобретению, в которых R^2 представляет собой водород, посредством обработки подходящим галогенирующим средством, таким как *N*-хлорсукцинимид, как показано на схеме 7.

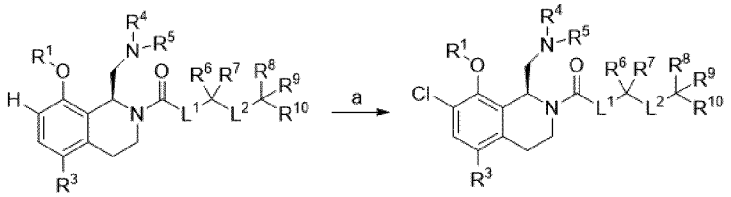


Схема 7: a) NCS, DCM/DMF.

Фармацевтические композиции

[00137] Соединения по настоящему изобретению в большинстве случаев, но не обязательно, будут составлять в фармацевтические композиции перед введением пациенту. Следовательно, согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ, разбавитель или носитель.

[00138] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и упакованы в виде нерасфасованной формы, при этом безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно извлекать и затем давать пациенту, как, например, в случае порошков или сиропов. В качестве альтернативы фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и упакованы в виде стандартной лекарственной формы, при этом каждая физически дискретная единица содержит безопасное и эффективное количество соединения по настоящему изобретению. При получении в виде стандартной лекарственной формы фармацевтические композиции по настоящему изобретению, как правило, содержат от 1 мг до 1000 мг.

[00139] Композиции по настоящему изобретению могут быть в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, капсул, капсуловидных таблеток, пилюлей, пастилок, порошков, сиропов, настоек, суспензий, растворов, эмульсий, саше и крахмальных капсул), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, лосьонов, растворов, паст, спреев, пенок и гелей), для трансдермального введения, такого

как посредством трансдермальных пластырей, для введения путем ингаляции (например, в виде сухих порошков, аэрозолей, суспензий и растворов), для введения путем инсуффляции (например, в виде тонкоизмельченного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного или внутримышечного введения доз или в виде суппозитория для ректального введения доз).

[00140] Применяемое в данном документе "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или носитель, задействованные в придании формы или консистенции фармацевтической композиции. Каждое вспомогательное вещество должно быть совместимым с другими ингредиентами фармацевтической композиции при смешивании, таким образом предотвращаются взаимодействия, которые будут значительно снижать эффективность соединения по настоящему изобретению при введении пациенту, и взаимодействия, которые будут приводить к фармацевтическим композициям, которые не являются фармацевтически приемлемыми. Кроме того, каждое вспомогательное вещество должно иметь достаточно высокую чистоту, чтобы быть фармацевтически приемлемым.

[00141] Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества будут меняться в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны для конкретной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность содействовать получению однородных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность содействовать получению стабильных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность содействовать доставке или транспортировке соединения или соединений по настоящему изобретению после введения пациенту из одних органа или части тела в другие орган или часть тела. Определенные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества могут быть выбраны за их способность увеличивать степень соблюдения пациентом предписанной схемы лечения.

[00142] Подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества включают следующие типы вспомогательных веществ: разбавители, наполнители, связующие, разрыхлители, смазывающие вещества, вещества, способствующие скольжению, гранулирующие средства, средства для нанесения покрытий, смачивающие средства, растворители, сорастворители, суспендирующие средства, эмульгаторы, подсластители, ароматизирующие средства, средства, маскирующие вкус и запас, красящие средства, антислеживающие средства, увлажнители, хелатирующие средства, пластификаторы, средства, повышающие вязкость, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные средства. Специалист в данной области техники будет понимать, что определенные фармацевтически приемлемые

вспомогательные вещества могут выполнять более одной функции и могут выполнять альтернативные функции в зависимости от того, насколько много вспомогательного вещества присутствует в составе и какие другие ингредиенты присутствуют в составе.

[00143] Специалисты в данной области техники обладают знаниями и умениями, позволяющими им выбрать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества в подходящих количествах для применения в настоящем изобретении. Кроме того, имеется целый ряд ресурсов, доступных специалисту в данной области техники, в которых описаны фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, и они могут быть применимы при выборе подходящих фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

[00144] Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получают с применением методик и способов, известных специалистам в данной области техники. Некоторые из способов, которые являются широко применяемыми в данной области техники, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

[00145] Количество активного ингредиента, которое комбинируют с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, будет непременно меняться в зависимости от подлежащего лечению пациента и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, обычно будет содержать, например, от 0,5 мг до 0,5 г активного средства (более предпочтительно от 0,5 до 100 мг, например, от 1 до 30 мг), составленного с соответствующим и пригодным количеством вспомогательных веществ, которое может меняться от приблизительно 5 до приблизительно 98 процентов от общего веса композиции.

[00146] Размер дозы соединения формулы I для терапевтических или профилактических целей, естественно, будет меняться в зависимости от природы и тяжести состояний, возраста и пола животного или пациента и пути введения в соответствии с общеизвестными медицинскими принципами.

[00147] При применении соединения по настоящему изобретению для терапевтических или профилактических целей его обычно будут вводить, чтобы достичь суточной дозы, находящейся в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 75 мг/кг массы тела, при введении ее, в случае необходимости, в виде разделенных доз. В целом, при использовании парентерального пути будут вводиться более низкие дозы. Таким образом, например, для внутривенного или внутрибрюшинного введения обычно будут применять дозу, находящуюся в диапазоне, например, от 0,1 мг/кг до 30 мг/кг массы тела. Аналогичным образом, для введения путем ингаляции будут применять дозу, находящуюся в диапазоне, например, от 0,05 мг/кг до 25 мг/кг массы тела. Также может быть подходящим пероральное введение, в частности, в форме таблеток. Как правило, стандартные лекарственные формы будут содержать от приблизительно 0,5 мг до 0,5 г соединения по

настоящему изобретению.

Пути введения

[00148] Соединения по настоящему изобретению или фармацевтическую композицию, содержащую активное соединение, можно вводить субъекту с помощью любого удобного пути введения, либо системно/периферически, либо местно (т. е. в участок требуемого действия).

[00149] Пути введения включают без ограничения пероральный (например, путем приема внутрь); буккальный; сублингвальный; трансдермальный (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т. д.); чресслизистый (в том числе, например, с помощью повязки, пластыря и т. д.); интраназальный (например, с помощью назального спрея); глазной (например, с помощью глазных капель); легочный (например, с помощью терапии посредством ингаляции или инсуффляции, например, посредством аэрозоля, например, через рот или нос); ректальный (например, с помощью суппозитория или клизмы); вагинальный (например, с помощью вагинального суппозитория); парентеральный, например, с помощью инъекции, в том числе подкожной, внутрикожной, внутримышечной, внутривенной, внутриартериальной, внутрисердечной, интратекальной, интраспинальной, интракапсулярной, субкапсулярной, внутриглазничной, внутрибрюшинной, интратрахеальной, субкутикулярной, внутрисуставной, субарахноидальной и внутригрудинной; с помощью имплантации депо или резервуара, например, подкожно или внутримышечно.

[00150] В предпочтительном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или фармацевтическую композицию, определенную в данном документе, вводят перорально или посредством ингаляции.

Варианты терапевтического использования и применения

[00151] Соединения по настоящему изобретению являются активаторами Nrf2. Вследствие этого они представляют собой терапевтические средства, потенциально применимые для лечения заболеваний или состояний, опосредованных активацией Nrf2.

[00152] Таким образом, в одном аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в терапии.

[00153] В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению по настоящему изобретению, определенному в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе, для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

[00154] В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

[00155] В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушений, опосредованных активацией Nrf2, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по настоящему изобретению, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[00156] Примеры конкретных заболеваний или состояний, для лечения которых можно применять соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, включают без ограничения любое из следующего: хроническую обструктивную болезнь легких, острую, хроническую и тяжелую астму, острое повреждение легких/острый респираторный дистресс-синдром с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброз легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозный фиброз, диабет, атеросклероз, гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и восстановление после него, ремоделирование сердца, виды сердечной аритмии, гипертрофию сердца, сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, диабетическую кардиомиопатию, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, инсулинорезистентность, легочную артериальную гипертензию, субарахноидальное кровоизлияние, внутримозговое кровоизлияние, ишемический инсульт, бета-талассемию, серповидно-клеточную анемию, ревматоидный артрит, синдром раздраженной толстой кишки, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, индуцированный облучением дерматит, атопический дерматит, неалкогольную жировую болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, индуцированное токсинами заболевание печени, вирусный гепатит и цирроз, хроническое заболевание почек, диабетическую нефропатию, аутосомно-доминантную поликистозную болезнь почек, CKD, ассоциированное с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатию (IgAN), синдром Альпорта, фокально-сегментарный гломерулосклероз, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, лобно-височную деменцию, рассеянный склероз, наследственную атаксию Фридрейха, рак легкого, рак молочной железы, рак толстой кишки, возрастную макулярную дегенерацию (AMD), эндотелиальную дистрофию роговицы Фукса или увеит.

[00157] В частности, соединения по настоящему изобретению (включая фармацевтически приемлемые соли) могут применяться в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[00158] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, определенная в данном документе, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной

недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, CKD, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса или увеита.

[00159] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция, определенные в данном документе, для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[00160] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой

болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, CKD, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса или увеита.

[00161] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрено применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного препарата для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[00162] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, CKD, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса или увеита, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенной в данном документе.

[00163] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ лечения хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции, определенных в данном документе.

[00164] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ активации Nrf2 *in vitro*, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00165] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ активации Nrf2 *in vivo*, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

[00166] В другом аспекте настоящего изобретения предусмотрен способ активации Nrf2 *in vitro* и/или *in vivo*, причем указанный способ включает приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения, определенного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Комбинированные виды терапии

[00167] Соединения по настоящему изобретению можно вводить отдельно в виде монотерапии или можно вводить в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами. Выбор одного или нескольких дополнительных терапевтических средств, разумеется, будет меняться в зависимости от заболевания или состояния, подлежащих лечению, или их тяжести.

[00168] Применение комбинированных видов терапии для лечения определенных медицинских состояний является обычной практикой.

[00169] В соответствии с конкретным аспектом настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в лечении заболевания или состояния, в которые вовлечена активация Nrf2, которая содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемую соль и другое терапевтическое средство.

[00170] В соответствии с данным аспектом настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в предупреждении или лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности,

легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, CKD, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса или увеита, причем комбинация содержит соединение по настоящему изобретению, определенное в данном документе ранее, или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько дополнительных терапевтических средств.

[00171] В дополнительном аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами.

[00172] Следует понимать, что в случаях применения в данном документе термина "комбинация", он относится к одновременному, раздельному или последовательному введению. В одном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к одновременному введению. В другом аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к раздельному введению. В дополнительном аспекте настоящего изобретения "комбинация" относится к последовательному введению. В случае, если введение является последовательным или раздельным, отсрочка введения второго компонента не должна приводить к потере полезного эффекта комбинации.

[00173] Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[00174] Одно или несколько дополнительных терапевтических средств могут содержать дополнительное соединение по настоящему изобретению. Следовательно, в одном варианте осуществления предусмотрена фармацевтическая композиция, которая содержит два соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

[00175] Согласно конкретному аспекту настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в предупреждении или лечении аллергического

заболевания, воспалительного заболевания или аутоиммунного заболевания (например, астмы или COPD); сердечно-сосудистого или метаболического заболевания (например, диабета); нейродегенеративного заболевания; хронического заболевания почек или печени; серповидно-клеточной анемии; легочной артериальной гипертензии; рака или для содействия трансплантации.

[00176] Согласно конкретному аспекту настоящего изобретения предусмотрена комбинация, подходящая для применения в предупреждении или лечении хронической обструктивной болезни легких, астмы, легочной артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронического заболевания почек, наследственной атаксии Фридрейха, серповидно-клеточной анемии или неалкогольного стеатогепатита.

[00177] Примеры других терапевтических средств, которые можно применять как часть комбинированной терапии с соединением по настоящему изобретению (например, в качестве одного из двух или более активных средств как часть двухкомпонентной или трехкомпонентной комбинаций), включают без ограничения следующее:

(i) агонисты бета-2-адренорецептора (которые могут представлять собой рацемат или один энантиомер), включая сальметерол, сальбутамол, формотерол, сальмефамол, фенотерол, кармотерол, этантерол, наминтерол, кленбутерол, пирбутерол, флербутерол, репротерол, бамбутерол, индакатерол, тербуталин, вилантерол, олодатерол и их соли;

(ii) антихолинергические средства, действующие в качестве антагонистов на мускариновые рецепторы, которые включают ипратопий (например, в виде бромида, CAS 22254-24-6, реализуемого под названием Атровент), окситропий и тиотропий (например, в виде бромида, CAS 136310-93-5, реализуемого под названием Спирива), реватропат, LAS-34273, аклидиний, гликопирроний, умеклидиний и их соли;

(iii) кортикостероидные противовоспалительные средства; примеры включают метилпреднизолон, преднизолон, дексаметазон, флутиказона пропионат, флутиказона фуроат, сложные эфиры беклометазона (например, сложный 17-пропионатный эфир или сложный 17,21-дипропионатный эфир), будесонид, флунизолид, сложные эфиры мометазона (например, мометазона фуроат), триамцинолона ацетонид, рофлепонид, циклезонид, бутиксокорта пропионат, RPR-106541 и ST-126;

(iv) противовоспалительные средства, включая нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID); примеры NSAID включают кромогликат натрия, недокромил натрия, ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE) (например, теофиллин, ингибиторы PDE4 или смешанные ингибиторы PDE3/PDE4), антагонисты лейкотриенов, ингибиторы JAK, ингибиторы Pi3K, ингибиторы синтеза лейкотриенов (например, монтелукаст), ингибиторы iNOS, ингибиторы триптазы и эластазы, антагонисты бета-2-интегрина и агонисты или антагонисты аденозиновых рецепторов (например, агонисты аденозин-2a), антагонисты цитокинов (например, антагонисты хемокинов, такие как антагонист CCR3) или ингибиторы синтеза цитокинов или ингибиторы 5-липоксигеназы;

(v) сосудорасширяющие и антипролиферативные средства (например, простаноиды

и ингибиторы PDE5), включая эпопростенол (Флолан), трепростинил (Ремодулин), илопрост (Вентавис), трепростинил (Тивасо), босентан (Траклир), амбрисентан (Летаирис), силденафил (Ревацио), тадалафил (Адцирка);

(vi) антидиабетические лекарственные препараты, включая виды инсулина, бигуаниды (например, метформин), виды сульфонилмочевины (например, глимепирид), меглитиниды (например, репаглинид), тиазолидиндионы (например, пиоглитазон), ингибиторы дипептидилпептидазы IV (например, ситаглиптин), миметики инкретина/аналоги GLP-1 (например, лираглутид, эксенатид, дилаглутид), ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2) (например, канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин) и ингибиторы α-глюкозидазы (например, акарбозу);

(vii) гидроксимочевину и другие средства, применяемые для лечения серповидно-клеточной анемии, такие как L-глутамин, NCX1443, GBT440 (вокселотор), универсальные антагонисты селектинов (GMI-1070, ривипансел), гуманизированное антитело к P-селектину (SelG1, кринализумаб), аптамеры P-селектина, севупарин, регаденозон, тикагрелор, N-ацетил-цистеин (NAC), ингибиторы фосфодиэстеразы 9 (например, PF-04447943, IMR-687, BAY 73-6691, BAY 41-2271); и

(viii) ингибиторы ASK1, такие как селонсертиб, агонисты FXR, такие как обетихолевая кислота, GS-9674, Px-102, ингибиторы ACC, такие как GS-0976, и агонисты PPARα/δ, такие как элафибранор.

[00178] Упомянутые выше комбинации можно успешно предлагать для применение в форме фармацевтического состава, и, таким образом, фармацевтические составы, содержащие комбинацию, определенную выше, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем, представляют дополнительный аспект настоящего изобретения.

[00179] Такое совместное/комбинированное лечение можно обеспечить путем одновременного, последовательного или раздельного введения дозы отдельных компонентов лечения. В одном варианте осуществления отдельные соединения будут вводиться одновременно в комбинированном фармацевтическом составе.

[00180] В таких комбинированных видах терапии используются соединения по настоящему изобретению в пределах диапазона доз, описанного в данном документе, а другое фармацевтически активное средство - в пределах установленных для него диапазонов доз и/или в такой дозировке, что описана в соответствующем опубликованном источнике.

ПРИМЕРЫ

Общие процедуры

[00181] Способы получения соединений по настоящему изобретению проиллюстрированы в следующих примерах. Исходные материалы получали согласно процедурам, известным из уровня техники, или как проиллюстрировано в данном документе, или они являются коммерчески доступными. Коммерчески доступные реагенты использовали без дополнительной очистки. Если температура реакции не указана, то

реакцию осуществляли при температуре окружающей среды, которая обычно составляет 18-27°C.

[00182] Если характеристики описанных в настоящем изобретении соединений определяли с помощью ^{1}H ЯМР-спектроскопии, то спектры регистрировали на приборах 500 МГц Bruker, 400 МГц Bruker, 250 МГц Bruker, 300 МГц JEOL или 400 МГц JEOL. Если не указана температура, то спектры регистрировали при температуре окружающей среды. Значения химического сдвига выражены в частях на миллион (ppm). Если ЯМР-спектры являются сложными вследствие присутствия взаимно превращающихся изомеров, то представлены примерные результаты частичного интегрирования сигналов или определения характеристик только основного изомера. Использовались следующие сокращения для обозначения мультиплетности ЯМР-сигналов: s=синглет, b=широкий, t=триплет, q=квартет, m=мультиплет, d=дублет.

Аналитическая LCMS

[00183] Если характеристики описанных в настоящем изобретении соединений определяли с помощью данных LCMS, то время удерживания и молекулярную массу определяли с применением способов, перечисленных в таблице ниже. В случаях если соединения по настоящему изобретению представляют собой медленно взаимно превращающиеся стереоизомеры, - представлены несколько значений времени удерживания.

Способ	Прибор	Колонка		Элюенты	Градиент
1	HP1100 (насос для четырехкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр ZQ	Phenomenex Luna C18(2) (3 мкм, 4,6×30 мм)	40 °C	A: 0,1% муравьиная кислота в воде B: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	5-95% B от 0,3 до 4,3 мин.
1a	HP1100 (насос для четырехкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр ZQ	Gemini NX-C18 (3 мкм, 4,6×30 мм)	40 °C	A: 0,1% аммиак в воде B: 0,1% аммиак в ацетонитриле	5-95% B от 0,3 до 4,3 мин.
2	Acquity H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с детектором	Acquity UPLC CSH C18 (1,7 мкм, 2,1×50	50 °C	A: 0,1% водн. муравьиная кислота в воде B: MeCN	3-99% B от 0,0 до 1,5 мин.

	PDA) и масс-спектрометр QDa	мм)		(содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	
3	Acquity UPLC (насос для двухкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр ZQ	Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	40 °C	A: 0,1% муравьиная кислота в воде B: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	5-95% B от 0,4 до 6,0 мин.
3a	Acquity UPLC (насос для двухкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр ZQ	Acquity UPLC BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм)	40 °C	A: 0,03% водн. аммиак B: MeCN (содержащий 0,03% аммиак)	5-95% от 0,4 мин. до 6,0 мин.
4	Waters Acquity UPLC (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор SQD.	XBridge BEH C18 (2,5 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: 10 мМ бикарбонат аммония, pH 10 B: MeCN	2-98% B от 0,0 до 0,8 мин.
4a	Waters Acquity UPLC (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор SQD.	XBridge BEH C18 (2,5 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: 10 мМ бикарбонат аммония, pH 10 B: MeCN	2-98% B от 0,0 до 4,0 мин.
5	Система Waters Alliance 2795 HPLC (детектор на диодной матрице 215-350 нм) и масс-детектор ZQ2000	XBridge IS C18 (2,5 мкм, 2,1×20 мм)	40 °C	A: 10 мМ бикарбонат аммония, pH 10 B: MeCN	0-95% B от 0,18 до 2,0 мин.
6	Waters Acquity UPLC1 (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор QDa	Acquity UPLC CSH C18 (1,7 мкм, 2,1×50	40 °C	A: 0,1% муравьиная кислота в воде B: 0,1%	2-50% B от 0,0 до 1,0 мин., 50% B до 1,8 мин.

		мм)		муравьиная кислота в MeCN	
6a	Waters Acquity UPLC1 (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор QDa	Acquity UPLC CSH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: 0,1% муравьиная кислота в воде B: 0,1% муравьиная кислота в MeCN	2-95% B от 0,0 до 1,2 мин., 95% B до 1,4 мин.
6b	Waters Acquity UPLC1 (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор QDa	Acquity UPLC CSH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: 0,1% муравьиная кислота в воде B: 0,1% муравьиная кислота в MeCN	2-95% B от 0,0 до 4,0 мин.
7	Waters Acquity UPLC2 (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор QDa	XBridge C18 (2,5 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: 10 мМ бикарбонат аммония, pH 10 B: MeCN	2-98% B от 0,0 до 4,0 мин., 98% B до 4,60 мин.
7a	Waters Acquity UPLC2 (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор QDa	XBridge C18 (2,5 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: 2% аммиак в воде B: MeCN	2-95% B от 0,0 до 4,0 мин., 95% B до 4,60 мин.
8	Waters Acquity UPLC3 (детектор на диодной матрице 210-350 нм) и масс-детектор SQD	XBridge C18 (2,5 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A; вода C: MeCN D: 2% аммиак в воде	2-95% C в A (везде 5% D) от 0,0 до 4,50 мин., 95% C до 5,00 мин.
9	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% аммиак в воде	2-95% B с A (везде 5% C) от 0,0 до 1,2 мин., 95% B, 5% C до 1,40

	350 нм) и масс-детектор QDa				мин.
9a	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм) и масс-детектор QDa	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% аммиак в воде	2-95% B с (везде 5% C) от 0,0 до 4,0 мин., 95% B 5% C до 4,60 мин.
9b	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм) и масс-детектор QDa	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% аммиак в воде	2-50% B с A (везде 5% C) от 0,0 до 3,0 мин., до 95% B с 5% C при 4,0 мин., 95% B, 5% C до 4,60 мин.
9c	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм) и масс-детектор QDa	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% аммиак в воде	2-50% B с A (везде 5% C) от 0,0 до 1,0 мин., до 95% B с 5% C при 1,8 мин., 95% B, 5% C до 2,0 мин.
9d	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм) и масс-детектор QDa	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% аммиак в воде	2-20% B с A (везде 5% C) от 0,0 до 1,0 мин., до 95% B с 5% C при 1,8 мин., 95% B, 5% C до 2,0 мин.
10	Система Waters Acquity UPLC H-Class	CSH C18 (1,7 мкм, 2,1×50	40 °C	A: вода B: MeCN	2-95% B с A (везде 5% D)

	(насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм) и масс-детектор QDa	мм)		C: 2% муравьиная кислота в воде	от 0,0 до 4,0 мин., 95% B, 5% D до 4,60 мин.
10a	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм) и масс-детектор QDa	CSH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% муравьиная кислота в воде	2-50% B с A (везде 5% D) от 0,0 до 3,0 мин., до 95% B с 5% D при 4,0 мин., 95% B, 5% D до 4,60 мин.
10b	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм) и масс-детектор QDa	CSH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% муравьиная кислота в воде	2-95% B с A (везде 5% D) от 0,0 до 1,2 мин., 95% B, 5% D до 1,40 мин.
10c	Система Waters Acquity UPLC H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм) и масс-детектор QDa	CSH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% муравьиная кислота в воде	2-50% B с A (везде 5% D) от 0,0 до 1,0 мин., до 95% B с 5% D при 1,8 мин., 95% B, 5% D до 2,0 мин.
11	UPLC+Waters DAD+Waters SQD2, UPLC-MS с одиночным квадруполем	Acquity UPLC HSS C_{18} (1,8 мкм, 2,1×100 мм)	40 °C	A: 0,1% муравьиная кислота в воде B: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную	5-95% B от 0,4 до 6,0 мин.

				кислоту)	
12	UPLC+Waters DAD+Waters SQD2, UPLC-MS с одиночным квадруполем	Acquity UPLC BEH Shield RP18 (1,7 мкм 2,1×100 мм)	40 °C	A: 10 мМ бикарбонат аммония, pH 10 B: MeCN	5-95% B от 0,4 до 6,0 мин.
13	Устройство управления Waters Acquity Sample (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм и ELS, а также масс-детектор SQD)	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% муравьиная кислота в воде	2% B с 5% C, и 93% A до 95% B, и 5% C от 0,0 до 4,50 мин., 95% B, 5% C до 5,00 мин.
13a	Устройство управления Waters Acquity Sample (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм и ELS, а также масс-детектор SQD)	CSH C18 (1,7 мкм 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% муравьиная кислота в воде	2% B с 5% C, и 93% A до 95% B, и 5% C от 0,0 до 4,50 мин., 95% B, 5% C до 5,00 мин.
14	Устройство управления Waters Acquity Sample (насос для четырехкомпонентных смесей с PDA 210-350 нм и ELS, а также масс-детектор SQD)	BEH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% аммиак в воде	2% B с 5% C, и 93% A до 95% B, и 5% C от 0,0 до 4,50 мин., 95% B, 5% C до 5,00 мин.
14a	Устройство управления Waters Acquity Sample (насос для четырехкомпонентны	CSH C18 (1,7 мкм 2,1×50 мм)	40 °C	A: вода B: MeCN C: 2% аммиак в воде	2% B с 5% C, и 93% A до 95% B, и 5% C от 0,0 до 4,50 мин.,

	х смесей с PDA 210-350 нм и ELS, а также масс-детектор SQD)				95% B, 5% C до 5,00 мин.
15	Acquity H-Class (насос для четырехкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр QDa	XBridge BEH C18 (2,5 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: 0,1% водн. аммиак B: MeCN (содержащий 0,1% аммиак)	3-95% B от 0,2 до 2,2 мин., 95% B до 2,7 мин.
16	HP1100 (насос для четырехкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр ZQ	Gemini NX-C18 (3 мкм, 4,6×30 мм)	40 °C	A: 0,03% аммиак в воде B: 0,03% аммиак в ацетонитриле	5-95% B от 0,3 до 4,3 мин., 95% B до 5,3 мин.
17	Waters Acquity Classic (детектор 996 PDA) и масс-спектрометр Waters ZMD	Acquity UPLC CSH C18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм)	40 °C	A: 0,1% муравьиная кислота в воде B: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	3-99% B от 0,3 до 2,3 мин., 99% B до 2,4 мин.
18	HP1100 (насос для четырехкомпонентных смесей с детектором PDA) и масс-спектрометр ZQ	XBridge BEH C18 (3,5 мкм, 4,6×30 мм).	40 °C	A: 0,1% аммиак в воде B: 0,1% аммиак в MeCN	5-95% B от 0,0 до 4,3 мин., 95% B до 5,3 мин.

Препаративная HPLC

[00184] Препаративную HPLC осуществляли с использованием различных препаративных систем с УФ-выявлением с переменной длиной волны или систем Mass Directed AutoPrep (MDAP), перечисленных в таблице ниже. Сбор был инициирован УФ, MS или их комбинацией. УФ-выявление осуществляли при выбранной длине волны, обычно при 210 нм, 230 нм или 280 нм. Масс-спектры регистрировали на масс-спектрометре с использованием чередующейся положительной и отрицательной ионизации электрораспылением.

Способ	**Прибор**	**Колонка**		**Элюенты**	**Градиент**

1	Система очистки Agilent 1260 infinity. LC/MS Agilent серии 6100 с одиночным квадруполем	XSELECT CSH Prep C18 (5 мкм OBD, 21×250 мм)	к. т.	A: 0,1% муравьиная кислота в воде B: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	10-95% B в течение 22 мин. с центром в определенном сфокусированном градиенте
2	Система очистки Agilent 1260 infinity. LC/MS Agilent серии 6100 с одиночным квадруполем	XBridge Prep C18 (5 мкм OBD, 21×250 мм)	к. т.	A: 0,1% аммиак в воде B: MeCN (содержащий 0,1% аммиак)	10-95% B в течение 22 мин. с центром в определенном сфокусированном градиенте
3	Система препаративной HPLC Waters Fractionlynx (насос 2525, детектор 2996/2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767) с системами Waters Acquity с выявлением с помощью Waters SQD LCMS	Waters Sunfire OBD Phenomenex Luna Phenyl Hexyl (10 мкм, 19×150 мм)	к. т.	A: MeOH B: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	Градиент как указано
4	Система	Waters Sunfire	к. т.	A: MeOH	Градиент как

	препаративной HPLC Waters Fractionlynx (насос 2525, детектор 2996/2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767) с системами Waters Acquity с выявлением с помощью Waters SQD LCMS	OBD Phenomenex Luna Phenyl Hexyl (10 мкм, 19×150 мм)		B: MeCN (содержащий 10 мМ бикарбонат аммония)	указано
5	Система масс-направленной автоматической очистки Waters (MDAP)	XBridge C18 (5 мкм, 19×100 мм)	к. т.	A: MeOH B: MeCN C: 0,1% муравьиная кислота в воде D: 10 нМ бикарбонат аммония (pH 10)	Градиент как указано, время прогона 14,0 мин.
6	Система автоматической очистки Waters (HPLC)	XBridge C18 (5 мкм, 19×100 мм)	к. т.	A: MeOH B: MeCN C: 0,1% муравьиная кислота в воде D: 10 нМ бикарбонат	Градиент как указано

				аммония (pH 10)	
7	Система HPLC Gilson (насос 321, детектор 151/152/155/156 UV/VIS)	Phenomenex Kinetex® 5 мкм XB-C18 100 Å, AXIA (50×21,2 мм и 250×21,2 мм)	к. т.	A: MeOH B: 0,1% муравьиная кислота в MeCN	Градиент как указано
7a	Система HPLC Gilson (насос 321, детектор 151/152/155/156 UV/VIS)	Phenomenex Kinetex® 5 мкм EVO C18 100 Å, AXIA (50×21,2 мм и 250×21,2 мм).	к. т.	A: MeOH B: 0,1% аммиак в MeCN	Градиент как указано
8	Система препаративной HPLC Waters Fractionlynx (насос 2525, детектор 2996/2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767) с системами Waters Acquity с выявлением с помощью Waters SQD LCMS	Phenomenex Luna Phenyl Hexyl (10 мкм 21,2 × 150 мм)	к. т.	A: MeOH B: MeCN (содержащий 0,1% муравьиную кислоту)	Градиент как указано
9	Система препаративной HPLC Waters	Phenomenex Luna Phenyl Hexyl (10 мкм	к. т.	A: MeOH B: MeCN (содержащий	Градиент как указано

	Fractionlynx (насос 2525, детектор 2996/2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767) с системами Waters Acquity с выявлением с помощью Waters SQD LCMS	21,2 × 150 мм)		10 мМ бикарбонат аммония)	

Препаративная хиральная SFC

[00185] Препаративную хиральную SFC осуществляли с применением одного из способов, указанных ниже.

Способ 1.

[00186] Система препаративной SFC Waters Thar Prep100 (насос P200 CO_2, насос модификатора 2545, детектор 2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767 с модулем Stacked Injection Module). Колонка: Diacel Chiralpak IA/IB/IC, YMC Amylose/Cellulose C (5 мкм, 20-21,2×250 мм), выдержанная при 40°C. Условия: сверхкритический флюид CO_2 и элюенты, выбранные из MeOH, EtOH, IPA, MeCN, EtOAc, THF, с модификаторами, выбранными из Me_2NH, муравьиной кислоты, как указано. Градиент/изократический как указано.

Способ 2.

[00187] Система препаративной SFC Waters Thar Prep100 (насос P200 CO_2, насос модификатора 2545, детектор 2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767 с модулем Stacked Injection Module). Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-4 (5 мкм, 20-21,2×250 мм), выдержанная при 40°C. Условия: сверхкритический флюид CO_2 и элюенты, выбранные из MeOH, EtOH, IPA, MeCN, EtOAc, THF, с модификаторами, выбранными из Me_2NH, муравьиной кислоты, как указано. Градиент/изократический как указано.

Способ 3.

[00188] Система препаративной SFC Waters Thar Prep100 (насос P200 CO2, насос модификатора 2545, детектор 2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767 с модулем Stacked Injection Module). Колонка: YMC Amylose-C/Amylose-SA/Cellulose-C/Cellulose-SB/Cellulose-SC (5 мкм, 20×250 мм), выдержанная при 40°C. Условия:

сверхкритический флюид CO_2 и элюенты, выбранные из MeOH, EtOH, IPA, MeCN, EtOAc, THF, с муравьиной кислотой. Градиент/изократический как указано.

Способ 3a.

[00189] Система препаративной SFC Waters Thar Prep100 (насос P200 CO2, насос модификатора 2545, детектор 2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767 с модулем Stacked Injection Module). Колонка: YMC Amylose-C/Amylose-SA/Cellulose-C/Cellulose-SB/Cellulose-SC (5 мкм, 20×250 мм), выдержанная при 40°C. Условия: сверхкритический флюид CO2 и элюенты, выбранные из MeOH, EtOH, IPA, MeCN, EtOAc, THF, с Me_2NH. Градиент/изократический как указано.

Способ 4.

[00190] Система препаративной SFC Waters Thar Prep100 (насос P200 CO2, насос модификатора 2545, детектор 2998 UV/VIS, жидкостное устройство ручного управления 2767 с модулем Stacked Injection Module). Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-3 (5 мкм, 20-21,2×250 мм), выдержанная при 40°C. Условия: сверхкритический флюид CO_2 и элюенты, выбранные из MeOH, EtOH, IPA, MeCN, EtOAc, THF, с модификаторами, выбранными из Me_2NH, муравьиной кислоты, как указано. Градиент/изократический как указано.

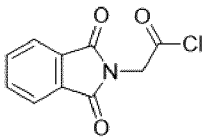
Сокращения

AcOH	Уксусная кислота
AIBN	2,2′-Азобис(2-метилпропионитрил)
DAST	(Диэтиламино)серы трифторид
DBAD	Ди-*трет*-бутила азодикарбоксилат
DBU	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
DCM	Дихлорметан
DIPEA	*N, N*-Диизопропилэтиламин
DMF	*N, N*-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EDTA	Этилендиаминтетрауксусная кислота
Et_2O	Диэтиловый эфир
EtOAc	Этилацетат
EtOH	Этанол
ч.	Час(-ы)
HATU	*N*-[(Диметиламино)-1*H*-1,2,3-триазоло-[4,5-*b*]пиридин-1-илметилен]-*N*-метилметанаминийгексафторфосфат-*N*-оксид
HMPA	Гексаметилфосфорамид

HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
IMS	Промышленные метилированные спирты
IPA	Изопропиловый спирт
LCMS	Жидкостная хроматография, масс-спектрометрия
LDA	Литийдиизопропиламин
MDAP	Масс-направленная автоматическая очистка
MeCN	Ацетонитрил
MeOH	Метанол
2-MeTHF	2-Метилтетрагидрофуран
мин.	Минута(-ы)
NBS	*N*-Бромсукцинимид
NCS	*N*-Хлорсукцинимид
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс
Pd/C	Палладий на угле
к. т.	Комнатная температура
SCX	Сильный катионный обмен
SFC	Сверхкритическая флюидная хроматография
T_3P®	Раствор пропилфосфонового ангидрида
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
XPhos	2-Дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил

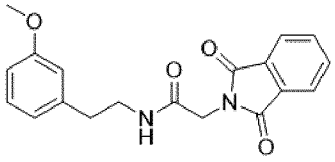
Синтез промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1. 2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)ацетилхлорид



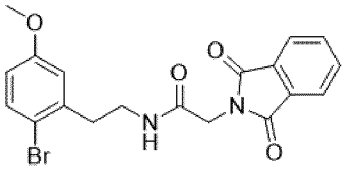
[00191] К перемешиваемой суспензии 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)уксусной кислоты (555 г, 2,71 моль; CAS: 4702-13-0) в EtOAc (958 мл) при к. т. добавляли тионилхлорид (1039 мл, 14,24 моль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч., затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (605 г, 99%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,96-7,87 (m, 2H), 7,85-7,74 (m, 2H), 4,81 (d, 2H).

Промежуточное соединение 2. 2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-N-(3-метоксифенэтил)ацетамид



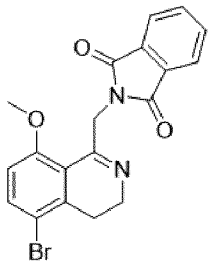
[00192] К перемешиваемому раствору 2-(3-метоксифенил)этан-1-амина (160 г, 1,06 моль, CAS: 2039-67-0) и триэтиламина (248 мл, 2,04 моль) в DCM (2,4 л) при 5°C добавляли раствор промежуточного соединения 1 (232 г, 1,04 моль) в DCM (1,2 л). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч., затем добавляли хлористоводородную кислоту (2 M; 2,4 л) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали и осадок промывали водой, затем высушивали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (10,0 л), и промывали с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$, и органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением белого твердого вещества (267 г). Органический слой из первого разделения промывали водой, насыщенный водный $NaHCO_3$ и органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением дополнительной части белого твердого вещества (61,4 г). Выделенные твердые вещества объединяли с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (328 г, 82%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 7): 1,68 минуты, 339,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 3. *N*-(2-Бром-5-метоксифенэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетамид



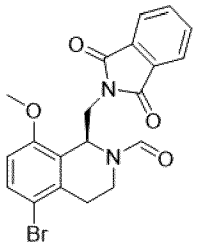
[00193] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (328 г, 970 ммоль) в DMF (3,2 л) добавляли NBS (173 г, 970 ммоль) по частям в течение 0,5 ч. Реакционную смесь нагревали при 40°C, затем охлаждали до к. т. и оставляли отстояться при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь выливали в воду (5,0 л), и полученный осадок собирали с помощью фильтрации, и промывали водой. Остаток разбавляли DCM, водную фазу выделяли и объединенные органические фазы концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (314 г, 76%), используемого без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,90-7,73 (m, 4H), 7,37 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,64 (td, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,31 (d, 2H), 3,79-3,75 (m, 3H), 3,59-3,54 (m, 2H), 2,94 (dd, 2H).

Промежуточное соединение 4. 2-((5-Бром-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



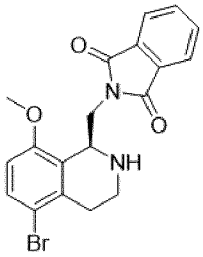
[00194] К суспензии промежуточного соединения 3 (312 г, 748 ммоль) в MeCN (5,0 л) добавляли фосфорный ангидрид (630 г, 4,44 моль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч, охлаждали до к. т. и оставляли отстояться при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* до объема 500 мл. Отфильтрованные твердые вещества растворяли в воде (4,0 л) и объединяли с органическим слоем. Объединенную смесь нагревали при 40°C в течение 1 ч., охлаждали до к. т. и к перемешиваемой смеси добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ с доведением pH до 8. Осажденное твердое вещество собирали с помощью фильтрации и промывали водой (1,0 л). Остаток высушивали *in vacuo* при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (293 г, 92%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 7): 2,34 минуты, 401,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 5. (*S*)-5-Бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбальдегид



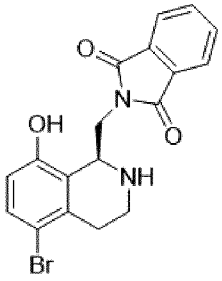
[00195] Раствор димера хлорида бензолрутения(II) (3,78 г, 7,6 ммоль, CAS: 37366-09-9) и (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-*п*-тозил-1,2-дифенилэтилендиамина (6,78 г, 18,5 ммоль, CAS: 167316-27-0) в MeCN (300 мл) в атмосфере аргона перемешивали при к. т. в течение 1 ч. К этой смеси добавляли MeCN (2,1 л) и DCM (300 мл) с последующим добавлением промежуточного соединения 4 (205 г, 457 ммоль) и MeCN (1,4 л). К реакционной смеси добавляли раствор муравьиной кислоты и триэтиламина (1:1; 760 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (2,0 л) и добавляли к ней $NaHCO_3$ с доведением pH до 8,0. Смесь разбавляли с помощью DCM (3,0 л) и органические слои промывали водой, высушивали над $MgSO_4$ и фильтровали. Органические слои пропускали через пробку из диоксида кремния, элюировали с помощью 66% EtOAc в DCM и объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (215 г, 99%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 4): 0,91 минуты, 431,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 6. (*S*)-2-((5-Бром-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



[00196] К суспензии промежуточного соединения 5 (215 г, 451 ммоль) в THF (1,5 л) добавляли HCl (2 M водный раствор; 2,14 л, 4,33 моль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и медленно добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ с доведением pH до 8. Смесь экстрагировали с помощью DCM (2×2,0 л), и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, и фильтровали. Раствор концентрировали *in vacuo* и остаток перекристаллизовывали дважды из MeCN (1,0 л+250 мл). Полученный в результате осадок фильтровали и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (113 г, 59%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 7a): 2,30 минуты, 401,1 $[M+H]^+$; ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,86 (dt, 2H), 7,76-7,69 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 4,53 (dd, 1H), 4,12-3,92 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 3H), 3,64 (s, 0H), 3,43-3,32 (m, 1H), 3,06 (qd, 1H), 2,56-2,82 (m, 2H).

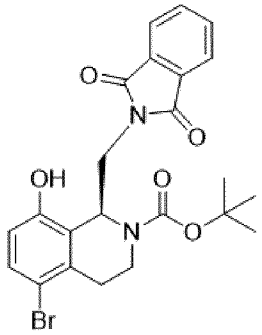
Промежуточное соединение 7. (*S*)-2-((5-Бром-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



[00197] К раствору промежуточного соединения 6 (141 г, 351 ммоль) в DCM (2,5 л) при 0°C добавляли по каплям трехбромистый бор (1 M в DCM; 1,34 л, 1,44 моль) в течение 1 ч. и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, медленно добавляли MeOH (150 мл) и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Полученный осадок выделяли с помощью фильтрации, промывали с помощью DCM и высушивали *in vacuo* при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 7-HBr) (129 г, 71%). К объединенным органическим слоям добавляли хлористоводородную кислоту (2 M водный раствор; 3,0 л) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Полученный осадок выделяли с помощью фильтрации и высушивали *in vacuo* при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (промежуточное соединение 7-HCl) (44,1 г, 27%). Кислотную водную фазу выделяли, и доводили pH до 8 с помощью добавления Na_2CO_3, и экстрагировали с помощью DCM. Органическую фазу высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,67 г, 2%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9a):

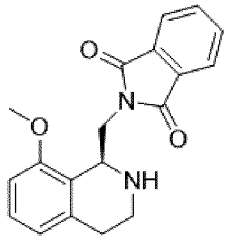
1,87 минуты, 389,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 8. *трет*-Бутил(*S*)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



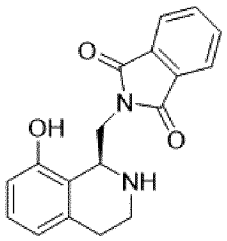
[00198] К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 7-HBr (129 г, 251 ммоль) в DCM (1 л) добавляли триэтиламин (89 мл, 636 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (41,5 г, 190 ммоль). Дополнительно добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (7,3 г, 33,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли последнюю часть ди-*трет*-бутилдикарбоната (3,37 г, 15,45 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (145 г, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9a): 2,54 минуты, 487,1 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 9. (*S*)-2-((8-Метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



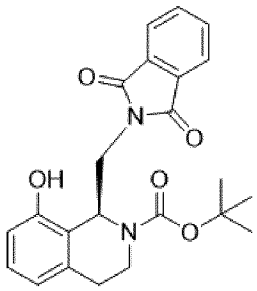
[00199] К раствору промежуточного соединения 6 (250 мг, 0,62 ммоль) в THF (6 мл) и EtOH (6 мл) добавляли Pd/C (10%; 25 мг). Смесь перемешивали при к. т. в атмосфере водорода в течение 48 ч. при атмосферном давлении. Добавляли дополнительную часть Pd/C (10%; 10 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 72 ч. Затем смесь фильтровали через слой целита®, промывали с помощью EtOH (10 мл) и MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (19% EtOAc в DCM с 1% 7 M NH_3 в MeOH, до 16% EtOAc в DCM с 4% 7 M NH_3 в MeOH) получали указанное в заголовке соединение (153 мг, 76%). LCMS (Способ 4): 0,76 минуты, 323,23 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 10. (*S*)-2-((8-Гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



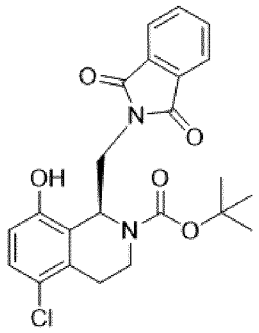
[00200] К раствору промежуточного соединения 9 (200 мг, 0,62 ммоль) в DCM (2 мл) при -10°C в атмосфере аргона добавляли трехбромистый бор (1 M в DCM; 3,1 мл, 3,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли MeOH (1 мл). Смесь нагревали до к. т., концентрировали *in vacuo* и остаток перемешивали в насыщенном водном $NaHCO_3$ (10 мл) и EtOAc (10 мл) в течение 15 минут. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 68%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 4): 0,66 минуты, 309,19 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 11. *трет*-Бутил(*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



[00201] К раствору промежуточного соединения 10 (3,4 г, 11,03 ммоль) в DCM (400 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,9 г, 13,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ (150 мл) и смесь перемешивали в течение 15 мин. Слои разделяли и органический слой промывали водой (100 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли смесью 1:1 IPA и гептанов (50 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество фильтровали и промывали с помощью пентана (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г, 85%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 4): 0,82 минуты, 407,4 $[M-H]^-$.

Промежуточное соединение 12. *трет*-Бутил(*S*)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



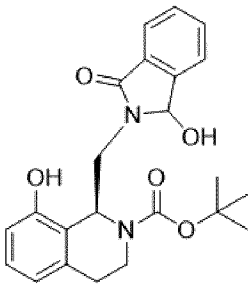
[00202] **Способ 1.** К раствору промежуточного соединения 11 (77,72 г, 188 ммоль) в DMF (1,50 л) добавляли *N*-хлорсукцинимид (27,5 г, 206 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 72 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между EtOAc и водой. Органическую фазу промывали водой (x 2), солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток объединяли с дополнительной партией неочищенного материала (70,97 ммоль), который растворяли в DCM (750 мл), и обеспечивали кристаллизацию. Полученный в результате осадок собирали с помощью фильтрации, промывали с помощью DCM и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (80 г, 65%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9a): 2,57 минуты, 441,2 $[M-H]^-$.

[00203] **Способ 2.** К суспензии промежуточного соединения 55-HBr (57,3 г, 135,2 ммоль) в DCM (1000 мл) добавляли DIPEA (59,7 мл, 343 ммоль) с последующим добавлением ди-*трет*-бутилдикарбоната (22,1 г, 101 ммоль; CAS: 24424-99-5). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 66 ч. Добавляли дополнительную часть ди-*трет*-бутилдикарбоната (3,56 г, 16,31 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч. с последующим добавлением дополнительного ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,6 г, 7,33 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь промывали водой и органические слои разделяли, высушивали ($MgSO_4$) и фильтровали. Органические слои концентрировали in vacuo (до ~500 мл) и смесь оставляли при к. т. в течение 18 ч. Осадок выделяли посредством фильтрации, промывали с помощью Et_2O и высушивали *in vacuo* (50°C) с получением указанного в заголовке соединения (43,3 г, 72%). LCMS (Способ 9a): 2,33 минуты, 441,1 $[M-H]^-$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) d 7,91-7,85 (m, 2H), 7,74 (dq, 2H), 7,23-7,18 (m, 1H), 6,80-6,76 (m, 1H), 5,49-5,78 (1H), 4,08 (dd, 1H), 3,83-4,00 (1H), 3,22-3,54 (1H), 2,87-3,04 (1H), 2,61-2,84 (1H), 1,20 (s, 4H), 1,03 (d, 5H). Органические слои концентрировали *in vacuo* и объединяли с неочищенным материалом из следующего эксперимента (способ 3) для дополнительной очистки.

Способ 3. К суспензии промежуточного соединения 55-HCl (49,3 г, 130 ммоль) в DCM (1,0 л) добавляли DIPEA (57,36 мл, 329 ммоль) с последующим добавлением ди-*трет*-бутилдикарбоната (22,49 г, 103,05 ммоль; CAS: 24424-99-5). Обеспечивали перемешивание реакционной смеси при к. т. в течение 66 ч. Добавляли дополнительную часть ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,46 г, 2,12 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч. с последующим добавлением дополнительного ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,5 г, 2,29 ммоль), и смесь перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь промывали водой и

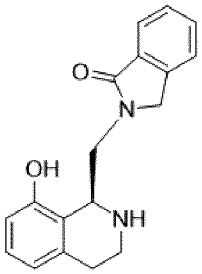
органические слои разделяли, высушивали ($MgSO_4$) и фильтровали. Органические слои концентрировали in vacuo (до ~500 мл) и смесь оставляли при к. т. в течение 18 ч. Осадок выделяли посредством фильтрации, промывали с помощью Et_2O и высушивали *in vacuo* (50°C) с получением указанного в заголовке соединения (26,95 г, 46%). LCMS (способ 9a): 2,38 мин., 441,1 $[M-H]^-$. Органические слои концентрировали *in vacuo* и объединяли с концентрированными органическими слоями из способа 2 для дополнительной очистки с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния; 40% EtOAc в гептане) с получением дополнительной партии указанного в заголовке соединения (32,4 г, 72,7 ммоль). LCMS (Способ 9): 2,56 минуты, 441,1 [M-H]-.

Промежуточное соединение 13. *трет*-Бутил-(1*S*)-8-гидрокси-1-((1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



[00204] К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 11 (400 мг, 0,98 ммоль) в MeOH (8 мл) добавляли $NaBH_4$ (148 мг, 3,9 ммоль) в атмосфере аргона при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч., затем гасили с помощью насыщенного водного NH_4Cl (~15 мл) и подкисляли добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты. Продукт собирали с помощью фильтрации, промывали водой и высушивали *in vacuo*. Остаток подвергали азеотропной перегонке с помощью MeCN с получением указанного в заголовке соединения (343 мг, 85%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 5): 1,86, 1,99 минуты, 409,1 $[M-H]^+$.

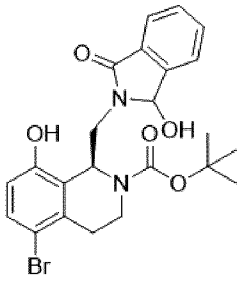
Промежуточное соединение 14. (*S*)-2-((8-Гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1-он



[00205] К раствору промежуточного соединения 13 (50 мг, 0,122 ммоль) в TFA (1 мл) добавляли триэтилсилан (0,03 мл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., а затем концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между DCM (2 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл). Слои разделяли и водный слой промывали с помощью DCM (10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 84%), используемого без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88

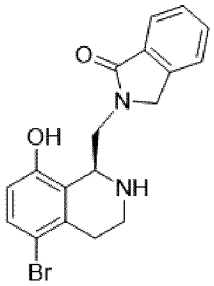
(m, 1H), 7,61-7,41 (m, 3H), 7,06 (t, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,41 (d, 1H), 3,90 (d, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,22-3,03 (m, 2H), 2,83-2,61 (m, 2H).

Промежуточное соединение 15. *трет*-Бутил-(1*S*)-5-бром-8-гидрокси-1-((1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



[00206] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8 (4,58 г, 9,4 ммоль) в безводном THF (130 мл), охлажденного в ванной со людом/солевым раствором в атмосфере азота, добавляли $NaBH_4$ (0,53 г, 14,1 ммоль) и MeOH (15 мл). Раствор нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли вторую часть $NaBH_4$ (0,53 г, 14,1 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 45 мин. Добавляли дополнительную часть $NaBH_4$ (0,36 г, 9,4 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 3-4 с помощью 10% лимонной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г, 97%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 1,46 минуты, 511,2/513,2 $[M+Na]^+$.

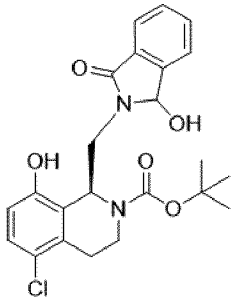
Промежуточное соединение 16. (*S*)-2-((5-Бром-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1-он



[00207] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 15 (4,44 г, 9,07 ммоль) в TFA (50 мл, 652 ммоль) добавляли триэтилсилан (2,5 мл, 15,65 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 90 мин., затем разбавляли с помощью DCM (200 мл). Осторожно добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ с последующим добавлением аммиака (водный 30-33 вес. %; 100 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли MeCN (40 мл) и DCM (10 мл) и полученную в результате суспензию подвергали воздействию ультразвука в течение 5 мин. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, ополаскивали с помощью MeCN/DCM (4:1; 10 мл) и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в

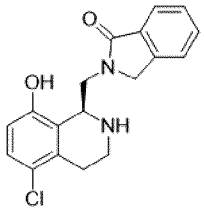
заголовке соединения (1,92 г, 56%). LCMS (Способ 2): 0,86 минуты, 373,1/375,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 17. *трет*-Бутил-(1*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((1-гидрокси-3-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



[00208] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 12 (2,18 г, 4,92 ммоль) в безводном THF (72 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли $NaBH_4$ (0,28 г, 7,38 ммоль) с последующим добавлением безводного MeOH (8 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин., нагревали до к. т и перемешивали в течение 75 мин. Добавляли дополнительную часть $NaBH_4$ (0,28 г, 7,38 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение еще 2 ч. Дополнительно добавляли $NaBH_4$ (0,19 г, 4,92 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение еще 19 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (120 мл), затем подкисляли до pH 5 с помощью 10% водной лимонной кислоты (220 мл). Смесь экстрагировали в EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,18 г, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 1,44 минуты, 467,2/469,2 $[M+Na]^+$.

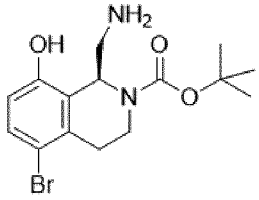
Промежуточное соединение 18. (*S*)-2-((5-Хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1-он



[00209] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 17 (1,98 г, 4,45 ммоль) в TFA (33,6 мл, 436,2 ммоль) в атмосфере аргона добавляли триэтилсилан (1,07 мл, 6,68 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM (300 мл) и осторожно добавляли с перемешиванием насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (440 мл) с доведением pH до 8-9. Водный слой экстрагировали дополнительно с помощью DCM (2×300 мл) и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с диэтиловым эфиром (30 мл) и твердое вещество собирали посредством фильтрации, промывали с помощью диэтилового эфира (x 3) и высушивали *in vacuo* при 40°C. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (Puriflash 40 г, 0-5% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединение (420 мг, 35%). LCMS

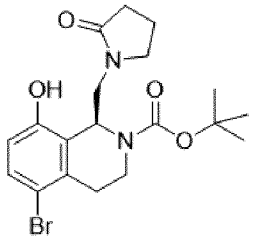
(Способ 1): 0,79 минуты, масса/заряд 329,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 19. *трет*-Бутил-(*S*)-1-(аминометил)-5-бром-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



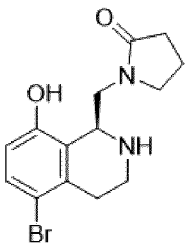
[00210] К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 8 (3,41 г, 7 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляли гидразингидрат (1,7 мл, 34,95 ммоль) и полученную в результате красную смесь нагревали при 65°C в течение 7 ч. с образованием бесцветного осадка. Смесь охлаждали до к. т., и осажденное твердое вещество удаляли с помощью фильтрации, и твердые вещества промывали с помощью EtOH (20 мл). Фильтраты концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,24 г, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 1,01 минуты, 357,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 20. *трет*-Бутил-(*S*)-5-бром-8-гидрокси-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



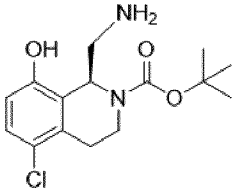
[00211] Перемешиваемый раствор метил-4-бромбутаноата (1,52 ммоль, 8,4 ммоль; CAS: 4897-84-1), промежуточного соединения 19 (3,24 г, 7 ммоль) и триэтиламина (1,47 мл, 10,55 ммоль) в толуоле (70 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Добавляли вторую часть метил-4-бромбутаноата (250 мг, 1,38 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение еще 5 ч. Смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью EtOAc и промывали с помощью 10% водной лимонной кислоты, воды, солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (100 г силикагеля, Biotage SNAP, 0-100% EtOAc в DCM, затем 0-100% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединение (1,41 г, 47%). LCMS (Способ 2): 1,48 минуты, 447,2 $[M+Na]^+$.

Промежуточное соединение 21. (*S*)-1-((5-Бром-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-он



[00212] Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 20 (826 мг, 1,94 ммоль) в DCM (60 мл) обрабатывали с помощью TFA (3 мл, 39,2 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к. т. речение 2 ч. Смесь разбавляли с помощью DCM (50 мл) и воды (50 мл) и подщелачивали до pH 8 с помощью добавления насыщенного водного $NaHCO_3$. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (593 мг, 94%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,74 минуты, 325,1 $[M+H]^+$ с изотопом Br.

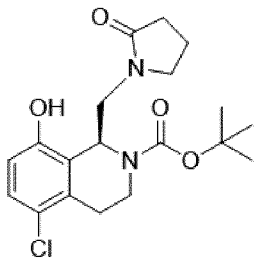
Промежуточное соединение 22. *трет*-Бутил-(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



[00213] **Способ 1.** К раствору промежуточного соединения 12 (2,35 г, 5,31 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли гидразингидрат (1,29 мл, 26,5 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (120 г силикагеля Puriflash HC/Biotage SNAP, 0-30% EtOAc в MeOH) получали указанное в заголовке соединение (1,49 г, 90%). LCMS (Способ 2): 1,01 минуты, 313,0 $[M+H]^+$.

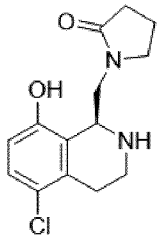
[00214] **Способ 2.** К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 12 (40,0 г, 90,3 ммоль) в EtOH (150 мл) добавляли гидразинмоногидрат (16,9 мл, 226 ммоль, CAS: 7803-57-8), и полученную в результате смесь нагревали до 75°C, и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью дополнительного IMS и фильтровали. Осадок на фильтре промывали холодным EtOH и объединенные фильтраты концентрировали *in vacuo* до ~400 мл. Раствор оставляли отстояться в течение 18 ч., затем фильтровали для удаления осадка и осадок промывали холодным EtOH. Фильтраты концентрировали *in vacuo* и к остатку добавляли EtOH (100 мл) и MeCN (100 мл). Суспензию фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (24,5 г, выход 82%).

ПРОМЕЖУТОЧНОЕ СОЕДИНЕНИЕ 23. *трет*-Бутил-(*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



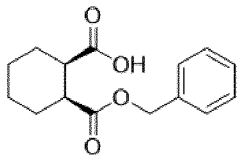
[00215] К раствору промежуточного соединения 22 (1,65 г, 5,28 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли метил-4-бромбутаноат (1,24 г, 6,86 ммоль; CAS: 4897-84-1) и триэтиламин (1,1 мл, 7,93 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч., после чего добавляли дополнительные части метил-4-бромбутаноат (1,24 г, 6,86 ммоль) в толуоле (1 мл) и триэтиламин (1,1 мл, 7,93 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение еще 6,5 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток растворяли в EtOAc и последовательно промывали с помощью солевого раствора (20 мл), воды (20 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (200 г силикагеля Puriflash HC/Biotage SNAP, 0-100% EtOAc в циклогексане) получали указанное в заголовке соединение (1,29 г, 64%). LCMS (Способ 2): 1,43 минуты, 403 $[M+Na]^+$.

Промежуточное соединение 24. (*S*)-1-((5-Хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-он



[00216] К перемешиваемой смеси промежуточного соединения 23 (203 мг, 0,530 ммоль) в безводном DCM (8 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям TFA (0,82 мл, 10,66 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и доводили до pH 8-9 посредством добавления насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (~8 мл). Водный слой экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (173 мг, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,75 минуты, 281,1 $[M+H]^+$.

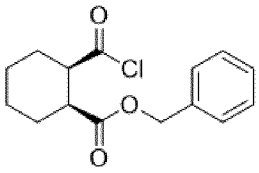
Промежуточное соединение 25. (1*R*,2*S*)-2-((Бензилокси)карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00217] К суспензии *цис*-1,2-циклогександикарбоксильного ангидрида (10 г, 65,0

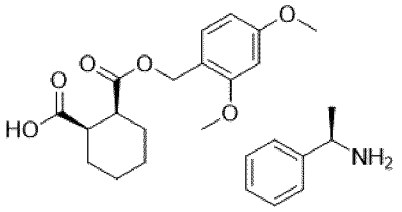
ммоль, CAS: 13149-00-3) и хинидина (23 г, 71,4 ммоль) в толуоле (200 мл) при -10°C добавляли по каплям бензиловый спирт (21 г, 195 ммоль) в течение 30 мин. в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь хранили в холодильнике при 0°C в течение 5 дней. После нагревания до к. т. смесь разбавляли с помощью EtOAc (150 мл) и толуола (150 мл). Раствор промывали водной HCl (1 M; 2×200 мл), затем солевым раствором (200 мл). Органический слой высушивали над Na_2SO_4, и концентрировали *in vacuo* до ~350 мл, и добавляли раствор (*R*)-альфаметилбензиламина (7,86 г, 65 ммоль) в толуоле (75 мл). Полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. перед введением затравки в виде небольших кристаллов чистой аммониевой соли (полученных путем использования небольшой аликвоты раствора и концентрирования до сухого состояния) и перемешивали в течение еще 18 ч. Затем твердые вещества собирали с помощью фильтрации и промывали с помощью толуола (50 мл), затем высушивали *in vacuo*. Твердые вещества затем разделяли между EtOAc (250 мл) и 1 M водной HCl (200 мл). Слой EtOAc собирали, промывали с помощью солевого раствора (100 мл), высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (10 г, 58%, > 99% *э.и.*). Хиральная HPLC (Chiralpak IA 4,6×250 мм, 90:10 hep/IPA+0,1% TFA, скорость потока 1 мл/мин.); к. т. = 6,2 мин. LCMS (Способ 4): 0,51 минуты, 236,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38-7,26 (m, 5H), 5,20-5,04 (m, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,09-1,99 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,61-1,35 (m, 4H).

Промежуточное соединение 26. Бензил-(1*S*,2*R*)-2-(хлоркарбонил)циклогексан-1-карбоксилат



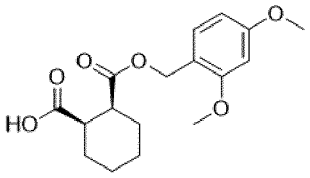
[00218] К раствору промежуточного соединения 25 (0,50 г, 1,90 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (0,82 мл, 9,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т в течение 3 ч., затем реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток подвергали азеотропной перегонке *in vacuo* с помощью толуола (2×20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (0,57 г, 100%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,42-7,20 (m, 5H), 5,19-5,08 (m, 2H), 3,22-3,00 (m, 2H), 2,17-2,01 (m, 2H), 1,92-1,77 (2H, m), 1,60-1,37 (m, 4H).

Промежуточное соединение 27. (1*R*,2*S*)-2-[(2,4-Диметоксифенил)метоксикарбонил]циклогексанкарбоновая кислота; (1*R*)-1-фенилэтанамин



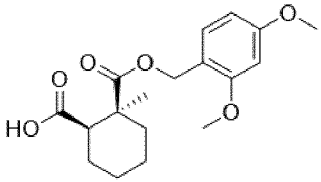
[00219] Раствор (2,4-диметоксифенил)метанола (32,7 г, 195 ммоль, CAS: 7314-44-5) в толуоле (50 мл) добавляли по каплям к суспензии *цис*-1,2-циклогександикарбоксильного ангидрида (10,0 г, 64,9 ммоль, CAS: 13149-00-3) и (*S*)-(6-метокси-4-хинолил)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанола (23,2 г, 71,4 ммоль, CAS: 56-54-2) в толуоле (150 мл) при -5°C в течение 1 ч. Затем раствор переносили в холодильник и оставляли отстаиваться в течение 12 дней. Реакционную смесь промывали 1 М водной HCl (200 мл), солевым раствором (100 мл), и органический слой высушивали над $MgSO_4$ и фильтровали. Часть (прибл. 2 мл) фильтрата концентрировали *in vacuo* и к остатку добавляли эфир (2 мл) с последующим добавлением (1*R*)-1-фенилэтанамина (1 капля; CAS 3886-69-9). Полученное в результате твердое вещество собирали с помощью растирания. К оставшемуся фильтрату при перемешивании добавляли (1*R*)-1-фенилэтанамин (8,4 мл, 64,9 ммоль). Твердое вещество, собранное при предыдущем растирании, добавляли в данный раствор и оставляли с перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Осажденное твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывали эфиром (200 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (16,4 г, 57%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,42-7,20 (m, 6H), 6,49-6,44 (m, 2H), 5,11-4,90 (m, 2H), 4,32 (q, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,76-2,65 (m, 2H), 2,13-1,33 (m, 11H). Вышеуказанную реакцию повторяли с 10 г *цис*-1,2-циклогександикарбоксильного ангидрида с получением 20,6 г указанного в заголовке соединения (68%).

Промежуточное соединение 28. (1*R*,2*S*)-2-(((2,4-Диметоксибензил)окси)карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00220] Промежуточное соединение 27 (16,4 г, 36,98 ммоль) разделяли между лимонной кислотой (10% водного раствора; 80 мл) и EtOAc (400 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (11,5 г, 99%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,17 (d, 1H), 6,51-6,44 (m, 2H), 5,02 (dd, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,81-2,79 (m, 2H), 2,01-1,99 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 4H).

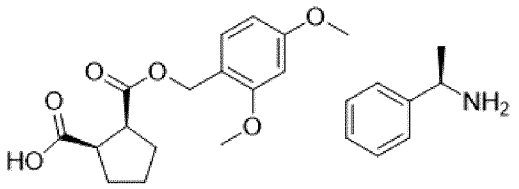
Промежуточное соединение 29. (1*R*,2*S*)-2-(((2,4-Диметоксибензил)окси)карбонил)-2-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00221] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 28 (11,5 г, 35,68 ммоль) в безводном THF (92 мл) добавляли по каплям LDA (2 М в

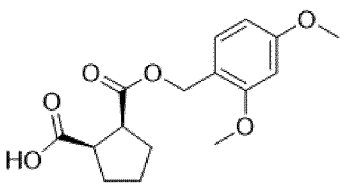
THF/гептане/этилбензоле; 44,6 мл, 89,19 ммоль) при -25°C в атмосфере аргона в течение более 2 ч. Смесь перемешивали при -25°C в течение 30 мин., затем добавляли по каплям йодметан (6,66 мл, 107,03 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали 10% водным раствором лимонной кислоты, водный слой дополнительный экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (с элюированием 2-5% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединение (2,1 г, 13%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,20-7,16 (m, 1H), 6,51-6,44 (m, 2H), 5,07-4,94 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 6H), 2,57-2,49 (m, 1H), 2,14-1,79 (m, 3H), 1,57-1,21 (m, 8H).

Промежуточное соединение 30. (1*R*,2*S*)-2-[(2,4-Диметоксифенил)метоксикарбонил]циклопентан-карбоновая кислота; (1*R*)-1-фенилэтанамин



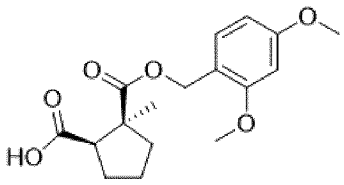
[00222] К перемешиваемой суспензии (3a*R*,6a*S*)-4,5,6,6a-тетрагидро-3a*H*-циклопента-[*c*]фуран-1,3-диона (10 г, 71,36 ммоль, CAS: 35878-28-5) и (*S*)-(6-метокси-4-хинолил)-[(2*R*,4*S*,5*R*)-5-винилхинуклидин-2-ил]метанола (25,46 г, 78,49 ммоль, CAS: 56-54-2) в толуоле (150 мл) добавляли по каплям (2,4-диметоксифенил)метанол (37,82 мл, 214,07 ммоль) в толуоле (50 мл) при -5°C в течение более 1 ч. Затем раствор переносили в холодильник и оставляли отстаиваться в течение 5 дней. Раствор промывали 1 М водной HCl (400 мл) и солевым раствором (100 мл). Органический слой высушивали над $MgSO_4$ и фильтровали. Часть (прибл. 2 мл) фильтрата концентрировали *in vacuo* и к остатку добавляли эфир (2 мл) с последующим добавлением (1*R*)-1-фенилэтанамина (1 капля; CAS 3886-69-9). Полученное в результате твердое вещество собирали с помощью растирания. Затем к основной части фильтрата при перемешивании добавляли (1*R*)-1-фенилэтанамин (9,2 мл, 71,36 ммоль). К этому раствору добавляли твердое вещество, собранное при предыдущем растирании, и оставляли с перемешиванием при к. т. в течение 18 ч. Осажденное твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывали эфиром (200 мл) и высушивали с получением указанного в заголовке соединения (18,6 г, 58%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,37-7,10 (m, 6H), 6,53-6,45 (m, 2H), 5,02-4,77 (m, 2H), 4,81-4,59 (m, 2H), 4,04-3,97 (m, 1H), 3,73 (d, 6H), 2,94-2,70 (m, 2H), 1,85-1,19 (m, 9H).

Промежуточное соединение 31. (1*R*,2*S*)-2-(((2,4-Диметоксибензил)окси)карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота



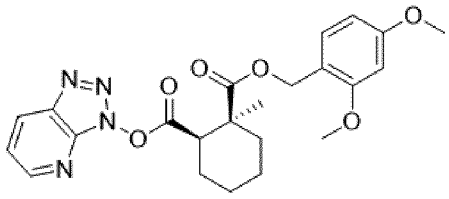
[00223] Промежуточное соединение 30 (18,6 г, 43,4 ммоль) разделяли между 10% водным раствором лимонной кислоты (72 мл) и EtOAc (300 мл). Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (13,2 г, 95%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,18 (d, 1H), 6,56-6,44 (m, 2H), 5,07-4,91 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 6H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,01-1,55 (m, 6H).

Промежуточное соединение 32. (1*R*,2*S*)-2-(((2,4-Диметоксибензил)окси)карбонил)-2-метилциклопентан-1-карбоновая кислота



[00224] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 31 (13,2 г, 42,8 ммоль) в безводном THF (120 мл) добавляли по каплям LDA (2 M в THF/гептане/этилбензоле; 53,5 мл, 107 ммоль) при -25°C в атмосфере аргона в течение более 45 мин. Смесь перемешивали при -25°C в течение 30 мин., затем добавляли по каплям йодметан (2,67 мл, 42,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин., а затем гасили с помощью насыщенного водного NH_4Cl. Добавляли EtOAc и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% раствором лимонной кислоты, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (2-5% MeOH в DCM) получали указанное в заголовке соединение (1,9 г, 14%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,21-7,16 (m, 1H), 6,51-6,44 (m, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,78 (d, 6H), 2,69-2,59 (m, 1H), 2,21-1,29 (m, 9H).

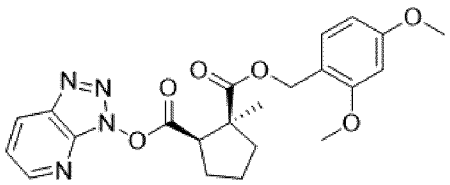
Промежуточное соединение 33. 2-(3*H*-[1,2,3]Триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)-(1*S*,2*R*)-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилат



[00225] К перемешиваемому раствору неочищенного промежуточного соединения 29 (13,5 г, 40,0 ммоль) в DMF (72 мл) при к. т. в атмосфере аргона добавляли HATU (19,8 г, 52,0 ммоль; CAS: 148893-10-1) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. К смеси добавляли DIPEA (7,67 мл, 44,0 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и

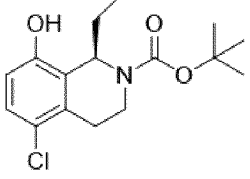
объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (330 г силикагеля Puriflash HC, 0-75% EtOAc в циклогексане) получали указанное в заголовке соединение (14,4 г, 79%). LCMS (Способ 16): 1,59 минуты, 477,3 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,70 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 6,43-6,40 (m, 2H), 5,16 (dd, 2H), 3,78 (d, 6H), 3,11 (dd, 1H), 2,32-2,13 (m, 3H), 1,73-1,52 (m, 5H), 1,47 (s, 3H).

Промежуточное соединение 34. 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1-(2,4-диметоксибензил)(1*S*,2*R*)-1-метилциклопентан-1,2-дикарбоксилат



[00226] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 32 (1,5 г, 4,65 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли HATU (2,3 г, 6,05 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 5 мин. Добавляли DIPEA (0,89 мл, 5,12 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (80 г силикагеля Puriflash HC, 0-50% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (771 мг, 38%). LCMS (Способ 16): 1,49 минуты, 463,3 $[M+Na]^+$.^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 8,71 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,42 (d, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,78 (d, 6H), 3,15 (dd, 1H), 2,44-2,28 (m, 3H), 1,93-1,71 (m, 3H), 1,58 (d, 3H).

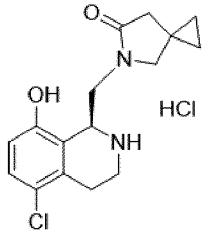
Промежуточное соединение 35. *трет*-Бутил-(*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



[00227] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 22 (2,70 г, 8,63 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли метил-2-(1-(бромметил)циклопропил)ацетат (2,14 г, 10,4 ммоль; CAS: 855473-50-6) и триэтиламин (1,8 мл, 13,0 ммоль) в толуоле (30 мл) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 30 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и концентрировали *in vacuo*. К ней добавляли солевой раствор и смесь экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*.

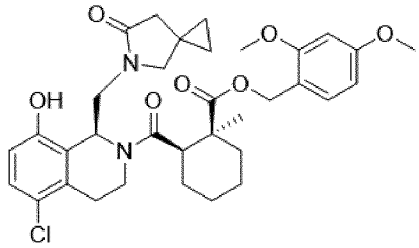
Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с 80 г силикагеля Puriflash HC, 5-80% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (2,89 г, 82%). LCMS (Способ 17): 1,66 минуты, 407,1 $[M+H]^+$. Вышеуказанную реакцию повторяли с 24,0 г промежуточного соединения 22 и с выходом 24,8 г (79%).

Промежуточное соединение 36. Гидрохлорид (*S*)-5-((5-хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она



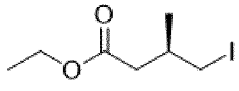
[00228] Раствор промежуточного соединения 35 (2,35 г, 5,78 ммоль) в HCl (4 M в диоксане; 29 мл, 116 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола (x 2) с получением указанного в заголовке соединения (1,98 г, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 17): 0,79 минуты, 307,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 37. 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат



[00229] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 36 (4,50 мг, 13,1 ммоль) в DMF (39 мл) добавляли промежуточное соединение 33 (5,96 г, 13,1 ммоль) и DIPEA (4,57 мл, 26,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 5 д. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором, экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали *in vacuo*. Остаток повторно растворяли в EtOAc (75 мл) и охлаждали до 0°C, и при этом образовывался осадок. Твердое вещество удаляли с помощью фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (5,05 г, 62%). LCMS (Способ 16): 1,52 минуты, 647,4 $[M+Na]^+$.

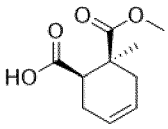
Промежуточное соединение 38. Этил-(*R*)-4-йод-3-метилбутаноат



[00230] К перемешиваемому раствору (*R*)-4-метилдигидрофуран-2(3*H*)-она (13,4 г, 134 ммоль, CAS: 65284-00-6) в EtOH (250 мл) при -20°C добавляли по каплям

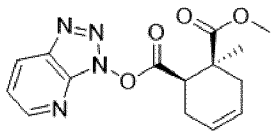
триметилсилилйодид (38,1 мл, 268 ммоль). Раствор перемешивали при -20°C в течение 30 мин. Затем добавляли триэтилортоформиат (22,3 мл, 134 ммоль) и реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 5% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (24,3 г, 71%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,15 (q, 2H), 3,32-3,23 (m, 2H), 2,46 (dd, 1H), 2,24 (dd, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,30-1,25 (t, 3H), 1,06 (d, 3H).

Промежуточное соединение 39. (1*R*,6*S*)-6-(метоксикарбонил)-6-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота



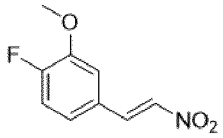
[00231] К перемешиваемому раствору (1*R*,6*S*)-6-метоксикарбонилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты (10,5 г, 57,01 ммоль; CAS: 88335-93-7) в безводном THF (150 мл), охлажденном до -25°C в атмосфере аргона, добавляли по каплям раствор диизопропиламида лития (1,0 М в THF/гексанах; 143 мл, 143 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при -25°C в течение 30 мин. К нему добавляли по каплям йодметан (10,65 мл, 171,0 ммоль) и обеспечивали медленное нагревание раствора до к. т. в течение 4 ч. Смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (200 мл), затем разделяли между EtOAc (200 мл) и 10% водной лимонной кислотой (200 мл). Водный слой экстрагировали дополнительно с помощью EtOAc (2×200 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (11,4 г, относительное количество). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,67-5,59 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,26 (s, 3H).

Промежуточное соединение 40. 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-(1*S*,2*R*)-1-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоксилат



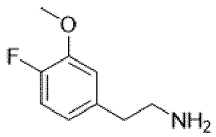
[00232] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 39 (2,15 г, 10,9 ммоль) в DMF (50 мл) при к. т. в атмосфере аргона добавляли HATU (4,54 г, 11,9 ммоль; CAS: 148893-10-1) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 минут. Добавляли DIPEA (2,08 мл, 11,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с 80 г силикагеля Puriflash HC/Biotage SNAP, 0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (2,30 мг, 67%). LCMS (Способ 16): 1,29 минуты, 339,0 $[M+Na]^+$.

Промежуточное соединение 41. (*E*)-1-фтор-2-метокси-4-(2-нитровинил)бензол



[00233] Раствор 4-фтор-3-метоксибензальдегида (57 г, 370 ммоль; CAS: 128495-46-5), ацетата аммония (14,25 г, 185 ммоль) и нитрометана (100,14 мл, 1850 ммоль) в уксусной кислоте (150 мл) нагревали при 100°C в течение 5 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. в течение ночи. Полученное в результате твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывали с помощью диэтилового эфира и твердое вещество высушивали *in vacuo*. Твердое вещество суспендировали в DCM (1 л) и промывали водой. Органический слой фильтровали для удаления осадка, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (42 г, 200 ммоль, 54%). Осадок растворяли в 2-MeTHF и органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и выпаривали с получением дополнительного продукта (11 г, 55,2 ммоль, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. Исходные растворы уксусной кислоты выпаривали и разбавляли с помощью IMS. Полученное в результате твердое вещество собирали с помощью фильтрации и промывали с помощью IMS с получением другой партии продукта (1,5 г). Эти партии объединяли с получением указанного в заголовке соединения (54,5 г, 74%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$) δ: 7,95 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,16-7,08 (m, 3H), 3,95 (s, 3H).

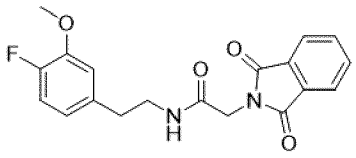
Промежуточное соединение 42. 2-(4-Фтор-3-метоксифенил)этан-1-амин



[00234] Серную кислоту (8,92 мл, 167,38 ммоль) добавляли по каплям в атмосфере азота к перемешиваемому раствору алюмогидрида лития в THF (2 M; 12,7 г, 335 ммоль), предварительно охлажденному на ледяной-солевой бане. Смесь перемешивали в течение 15 мин. до полного прекращения выделения газа. Добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 41 (22 г, 111,6 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (660 мл), убеждаясь при этом, что температура оставалась < 20°C. Баню для охлаждения удаляли и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 5 мин., затем охлаждали на ледяной-солевой бане. Добавляли по каплям IPA (57 мл) с последующим добавлением гидроксида натрия (2 M, 39 мл). Добавляли сульфат магния и смесь перемешивали в течение 30 мин., затем фильтровали через Celite®. Осадок на фильтре промывали с помощью 2-MeTHF/IPA, ~98:2 (~1,5 л), с последующей промывкой 10% MeOH в DCM (~1,5 л). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (18,8 г, 99%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,02-6,97 (m, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H), 3,89-3,88 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 1,24-1,18 (m, 2H).

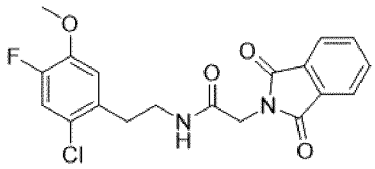
Промежуточное соединение 43. 2-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-*N*-(4-фтор-3-

метоксифенэтил)ацетамид



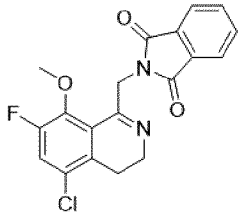
[00235] К раствору промежуточного соединения 42 (49,3 г, 291 ммоль) и DIPEA (101,5 мл, 583 ммоль) в DCM (250 мл) в атмосфере азота, охлажденному на ледяной-солевой бане, добавляли по каплям раствор промежуточного соединения 1 (65,2 г, 291 ммоль) в DCM (1,25 л). Смесь перемешивали, нагревая от 0°C до комнатной температуры в течение более 2 ч. Полученный в результате осадок выделяли с помощью фильтрации и тщательно промывали с помощью DCM. Твердое вещество высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (83 г, 80%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) d 7,89-7,86 (m, 2H), 7,77-7,74 (m, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,66 (ddd, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (q, 2H), 2,79 (t, 2H).

Промежуточное соединение 44. *N*-(2-Хлор-4-фтор-5-метоксифенэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетамид



[00236] Смесь промежуточного соединения 43 (82,6 г, 232 ммоль) и NCS (34,05 г, 254,97 ммоль) в DMF (780 мл) нагревали до 50°C и перемешивали в течение 1 ч. при 50°C, затем охлаждали и концентрировали *in vacuo*. К полученному в результате осадку добавляли воду (~2 л) и полученный в результате осадок перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество выделяли с помощью фильтрации, промывали водой, Et_2O, высушивали на воздухе и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (85,8 г, 94%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 15): 1,43 минуты, 391,3 $[M+H]^+$.

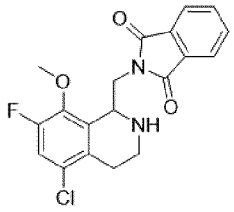
Промежуточное соединение 45. 2-((5-Хлор-7-фтор-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



[00237] Раствор промежуточного соединения 44 (5 г, 12,79 ммоль) в нитрометане (200 мл) перемешивали в атмосфере азота при 108°C и выливали в суспензию фосфорного ангидрида (10,9 г, 76,77 ммоль) в нитрометане, также при 108°C, и полученную в результате смесь перемешивали при 108°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до к. т. и растворитель декантировали в колбу и концентрировали *in vacuo*. Объединенные остатки разбавляли водой объемом ~500 мл и полученную в результате смесь нагревали при 40°C в течение 30

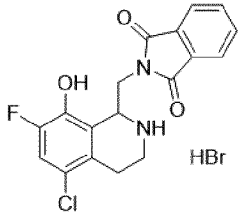
мин. Смесь охлаждали и нейтрализовали твердым карбонатом натрия по частям, затем экстрагировали с помощью DCM (3×200 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo*. Остаток суспендировали в диэтиловом эфире и в суспензию добавляли EtOAc. Полученный в результате осадок выделяли с помощью фильтрации и высушивали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,1 г, выход 86%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 15): 1,64 минуты, 373,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 46. 2-((5-Хлор-7-фтор-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



[00238] Перемешиваемую суспензию промежуточного соединения 45 (37,1 г, 99,5 ммоль) в DCM (450 мл) охлаждали на ледяной бане. К ней добавляли уксусную кислоту (6,27 мл, 109 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (42,2 г, 199 ммоль) добавляли порциями в течение 30 мин. Смесь перемешивали в течение ночи, нагревая до к. т. Смесь разбавляли водой и нейтрализовали твердым карбонатом натрия. Смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок в EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (16,8 г, выход 43%). Исходные растворы концентрировали *in vacuo* и остаток растирали в смеси Et_2O и EtOAc с получением дополнительного указанного в заголовке соединения (12,3 г, 30%), используемого без дополнительной очистки. Общее количество (29,1 г, 73%). LCMS (Способ 15): 1,60 минуты, 374,2 $[M+H]^+$.

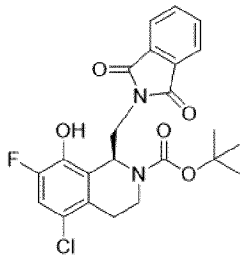
Промежуточное соединение 47. 2-((5-Хлор-7-фтор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион гидробромид



[00239] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 46 (12,3 г, 32,8 ммоль) в DCM (246 мл), охлажденному на ледяной бане в атмосфере аргона, добавляли по каплям трехбромистый бор в DCM (1 М; 131 мл, 131 ммоль) в течение 1,5 ч. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 20 ч. Реакцию гасили с помощью добавления по каплям ледяной воды (130 мл) в течение более 1 ч. и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество собирали с помощью фильтрации, промывали водой и высушивали *in vacuo* при 50°C в течение 18 ч. с

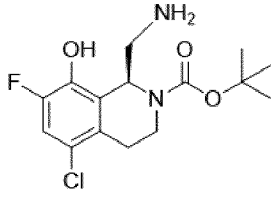
получением указанного в заголовке соединения (8,6 г, 60%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,96 минуты, 361,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 48. *трет*-Бутил-(*S*)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-7-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



[00240] К суспензии промежуточного соединения 47 (16 г, 36,2 ммоль) в DCM (280 мл) добавляли DIPEA (15,69 мл, 90,56 ммоль) с последующим добавлением ди-*трет*-бутилдикарбоната (7,12 г, 32,6 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и органический слой выделяли. Водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок в 10% MeOH/DCM и полученное в результате твердое вещество собирали с помощью фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (8,50 г). Фильтрат очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с 120 г силикагеля Puriflash HC, 0-10% EtOAc в DCM) с получением дополнительной партии указанного в заголовке соединения (2,5 г); объединенный выход (11 г, 66%; рацемическая смесь). С помощью очистки 2,0 г части посредством хиральной SFC (способ 1; YMC Amylose-C 20/80 EtOH (0,1% диэтиламин)/CO_2, 100 мл/мин., 120 бар, 40°C) получали указанное в заголовке соединения (энантиомер первого элюирования; 0,99 г, 47%). Абсолютную стереохимию подтверждали низкомолекулярной рентгеноструктурной кристаллографией конечного соединения карбоновой кислоты, образующегося из энантиомера 2. LCMS (Способ 15): 1,41 минуты, 483,1 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц; DMSO-d_6) δ 7,95-7,80 (m, 4H), 7,42-7,37 (m, 1H), 5,60-5,45 (m, 1H), 4,19-3,75 (m, 3H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,83-2,79 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 1H), 1,03-0,95 (m, 9H).

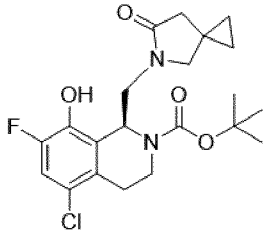
Промежуточное соединение 49. *трет*-Бутил-(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-7-фтор-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



[00241] К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 48 (970 мг, 2,1 ммоль) в EtOH (10,7 мл) добавляли гидразинмоногидрат (0,39 мл, 5,26 ммоль; CAS: 7803-57-8) и реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 1 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., разбавляли холодным MeCN, фильтровали и фильтрат

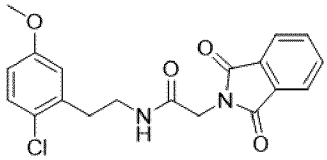
концентрировали *in vacuo*. Остаток поглощали в IMS (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Раствор фильтровали, твердое вещество промывали с помощью холодного IMS и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 96%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 15): 1,34 минуты, 331,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 50. *трет*-Бутил-(*S*)-5-хлор-7-фтор-8-гидрокси-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



[00242] Перемешиваемый раствор промежуточного соединения 49 (500 мг, 1,51 ммоль), метил-2-(1-(бромметил)циклопропил)ацетата (344 мг, 1,66 ммоль; CAS: 855473-50-6) и триэтиламина (0,32 мл, 2,27 ммоль) в толуоле (7 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Добавляли дополнительную часть метил-2-(1-(бромметил)циклопропил)ацетата (156 мг, 0,75 ммоль) и триэтиламина (0,16 мл, 1,14 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли, разбавляли солевым раствором, экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (426 мг, 66%). LCMS (Способ 2): 1,64 минуты, 447,1 $[M+Na]^+$.

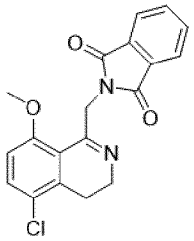
Промежуточное соединение 51. N-(2-Хлор-5-метоксифенэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)ацетамид



[00243] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2 (870 г, 2,573 моль) в DMF (13,0 л), разделенному между 4 колбами, добавляли *N*-хлорсукцинимид (361 г, 2,701 моль; 128-09-6), разделенный поровну между каждой реакцией. Реакционные смеси нагревали до 80°C в течение 2 ч., охлаждали до к. т. и объединяли в две партии. Каждую партию концентрировали *in vacuo* до приблизительно 1 л. Смеси оставляли отстояться в течение 18 ч. и полученные в результате осадки собирали с помощью фильтрации. Каждый из органических слоев разбавляли с помощью DCM (2,5 л) и промывали водой (2 л). Органические слои концентрировали *in vacuo*, и полученную в результате взвесь объединяли с ранее выделенным твердым веществом, и фильтровали (обе партии

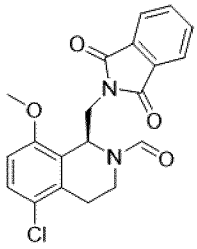
обрабатывали по отдельности). Твердые вещества промывали с помощью Et_2O и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в двух партиях (435,5 г и 419,2 г, 79%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9a): 2,02 минуты, 373,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,85-7,90 (m, 2H), 7,73-7,78 (m, 2H), 7,19 (d, 1H), 6,76-6,80 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,29 (d, 2H), 3,75-3,80 (m, 3H), 3.56 (q, 2H), 2.94 (d, 2H).

Промежуточное соединение 52. 2-((5-Хлор-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



[00244] К суспензии промежуточного соединения 51 (419 г, 965 ммоль) в MeCN (7,5 л), разделенной между 3 колбами, добавляли фосфорный ангидрид (813 г, 5,73 моль; CAS: 1314-56-3). Смесь нагревали до 60°C в течение 20 ч. Органическую фазу (приблизительно 1,5 л) декантировали из осадка и концентрировали *in vacuo*. В оставшиеся твердые вещества добавляли воду (2,5 л). Концентрат ацетонитрила промывали в этом растворе водой (500 мл) и смесь нагревали до 40°C в течение 1 ч. Полученному в результате раствору обеспечивали охлаждение до к. т. и разделяли между двумя колбами. К ним добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия с перемешиванием, пока pH не составлял приблизительно pH 9. Осажденное твердое вещество собирали с помощью фильтрации и промывали водой (500 мл). Объединенный осадок высушивали под вакуумом при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (353 г, 93%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9a): 2,42 минуты, 355,0 $[M+H]^+$.

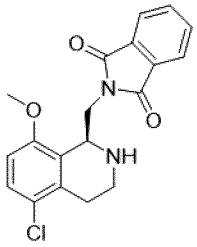
Промежуточное соединение 53. (*S*)-5-Хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбальдегид



[00245] Раствор димера хлорида бензолрутения(II) (4,67 г, 9,35 ммоль; CAS: 37366-09-9) и (1*S*,2*S*)-(+)-*N*-п-тозил-1,2-дифенилэтилендиамина (8,38 г, 22,88 ммоль; CAS: 167316-27-0) в MeCN (300 мл) в атмосфере аргона перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разделяли на две колбы и каждый добавляли в колбу, содержащую MeCN (520 мл). К каждой смеси добавляли MeCN (520 мл) и DCM (150 мл). В каждую колбу добавляли промежуточное соединение 52 (201 г, 565 ммоль) с последующим добавлением MeCN (520 мл). Смесь 1:1 муравьиной кислоты (470 мл, 12,6 моль; CAS: 64-18-6) и триэтиламина (470

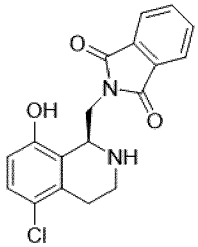
мл, 3,370 моль) разделяли на два вещества и добавляли в две реакционные колбы. Смеси перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 3 дней. К каждой добавляли воду (1 л) и твердый гидрокарбонат натрия, пока pH смеси не составлял 8-9. В каждую реакционную смесь добавляли DCM (1,5 л) и водные слои разделяли. Органические промывали дополнительно водой и объединяли. Органическую фазу фильтровали и пропускали через пробку из диоксида кремния, элюировали с помощью смеси 2:1 EtOAc в DCM (приблизительно 4 л). Органические слои концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (192,3 г, ~76%; смесь с промежуточным соединением 54), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9a): 2,28 минуты, 385,4 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 54. (*S*)-2-((5-Хлор-8-метокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



[00246] К суспензии хлористоводородной кислоты (2 M; 0,11 л, 221 ммоль) в THF (1,4 л) добавляли промежуточное соединение 53 (192 г, 500 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и постепенно добавляли насыщенный раствор гидрокарбоната натрия, пока смесь не достигала pH 8-9. Смесь экстрагировали с помощью DCM (5 л) и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. С помощью перекристаллизации из ацетонитрила получали твердое вещество, которое высушивали *in vacuo* (50°C) с получением указанного в заголовке соединения (100,5 г, 55%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9a): 2,36 минуты, 357,4 [M+H]+.

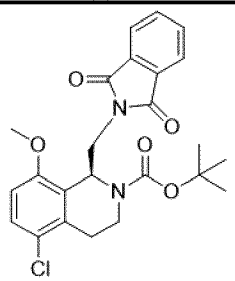
Промежуточное соединение 55. (*S*)-2-((5-Хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион



[00247] К раствору промежуточного соединения 54 (95,5 г, 268 ммоль) в DCM (2 л) при 0°C добавляли по каплям трехбромистый бор (1 M в DCM; 1,02 л, 1,02 моль; CAS: 10294-33-4) в течение 1 ч. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью MeOH (200 мл). Смесь оставляли в течение 2 ч. и осадок выделяли с помощью фильтрации.

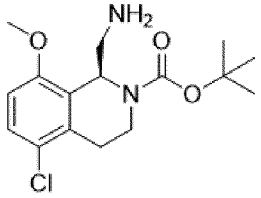
Осадок промывали с помощью DCM и высушивали *in vacuo* (50°C) с получением (*S*)-2-((5-хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-изоиндолин-1,3-диона гидробромида (57,3 г, 51%). К перемешиваемому раствору фильтрата DCM добавляли водную хлористоводородную кислоту (2 М; 2 л) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Осадок выделяли с помощью фильтрации и высушивали *in vacuo* (50°C) с получением (*S*)-2-((5-хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (49,3 г, ~45%) в виде смеси солей гидробромида и гидрохлорида. Кислотную водную фазу выделяли, и доводили pH до 8-9 посредством добавления твердого бикарбоната натрия, и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (2,53 г, 2%). 2-[[(1*S*)-5-Хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона гидробромид. LCMS (Способ 10): 0,99 минуты, 343,0 $[M+H]^+$. 2-[[(1*S*)-5-Хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]метил]изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид, (способ 9a), 1,84 мин., 343,3 $[M+H]^+$. 2-[[(1*S*)-5-Хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил]метил]изоиндолин-1,3-дион: LCMS (Способ 9a): 1,93 минуты, 343,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 56. *трет*-Бутил-(*S*)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



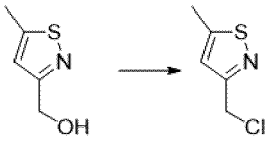
[00248] К суспензии промежуточного соединения 54 (5,0 г, 14,01 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли триэтиламин (2,93 мл, 21,02 ммоль) с последующим добавлением ди-*трет*-бутилдикарбоната (3,06 г, 14,0 ммоль; CAS: 24424-99-5). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч., концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния; 0-60% EtOAc в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (6,37 г, 99%). LCMS (Способ 9a): 3,04 минуты, 357,4 $[M+H-CO_2{}^tBu]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88-7,82 (m, 2H), 7,70 (dq, 2H), 7,29 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 5,43-5,90 (1H), 4,18-4,13 (m, 2H), 3,95-3,86 (m, 4H), 3,30-3,62 (1H), 3,12-2,77 (m, 2H), 1,08 (d, 9H).

Промежуточное соединение 57. *трет*-Бутил-(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-метокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат



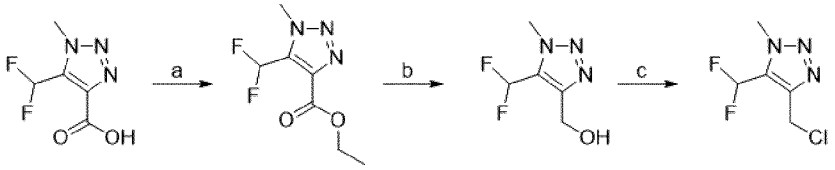
[00249] К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 56 (6,3 г, 13,8 ммоль) в EtOH (200 мл) добавляли гидразингидрат (3,35 мл, 68,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 32 ч. Смесь охлаждали до к. т., фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью EtOH. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и остаток растирали с Et_2O. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью Et_2O. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (4,5 г, 99%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9): 0,95 минуты, 327,1 $[M+H]^+$.

Способ R^1 A. 3-(Хлорметил)-5-метилизотиазол



[00250] К перемешиваемому раствору (5-метилизотиазол-3-ил)метанола (203 мг, 1,57 ммоль, CAS: 1803598-19-7) в хлороформе (2 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям тионилхлорид (0,23 мл, 3,14 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 75 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением 3-(хлорметил)-5-метилизотиазол (224 мг, 97%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц; DMSO-d_6) δ 7,21 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 2,56 (d, 3H).

Способ R^1 B. 4-(Хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол



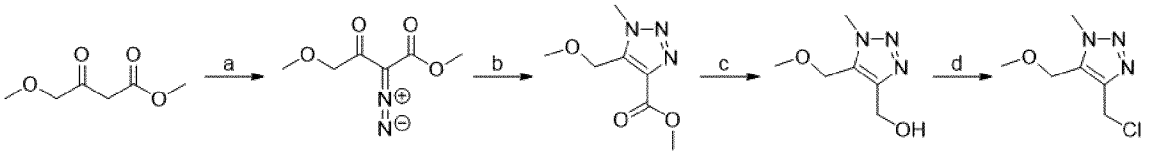
[00251] **Стадия a.** 5-(Дифторметил)-1-метил-триазол-4-карбоновую кислоту (8,0 г, 45,2 ммоль; CAS: 1423028-04-9) суспендировали в EtOH (200 мл) и добавляли серную кислоту (4,8 мл, 90,3 ммоль). Полученный в результате раствор нагревали при 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, и остаток разбавляли водой, и доводили до pH 8 насыщенным водным бикарбонатом натрия. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2×100 мл) и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo* с получением этил-5-(дифторметил)-1-метил-триазол-4-карбоксилата (7,3 г, 79%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 16): 1,20 минуты, 206,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,51 (t, 1H), 4,47 (q, 2H), 4,29-4,28 (m, 3H), 1,45 (t, 3H).

[00252] **Стадия b.** Этил-5-(дифторметил)-1-метил-триазол-4-карбоксилат (7,2 г, 35,1 ммоль) растворяли в THF (50 мл) и полученный в результате раствор охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. К нему по каплям добавляли алюмогидрид лития (1 M в THF; 17,6 мл, 17,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. от 0°C до к. т. Дополнительно добавляли алюмогидрид лития (1 M в THF; 3 мл, 3 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Смесь охлаждали в ледяной воде, воду (0,7 мл) добавляли

по каплям с последующим добавлением NaOH (3 M, 0,7 мл) и воды (2 мл) и полученную в результате суспензию перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением (5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (5,7 г, 100%). LCMS (Способ 15): 0,68 минуты, 164,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц; DMSO-d_6,) δ 7,45 (t, 1H), 5,42 (t, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,13 (s, 3H).

[00253] **Стадия c.** Вышеуказанное промежуточное соединение (6,16 г, 37,8 ммоль) растворяли в DCM (76 мл) и смесь подвергали воздействию ультразвука. Раствор охлаждали в ледяной воде и к нему добавляли по каплям тионилхлорид (5,5 мл, 75,5 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. от 0°C до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли в хлороформе и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (7,08 г, 39,0 ммоль, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2) 0,90 минуты, 181,9 $[M+H]^+$.

Способ R^1 C. 4-(Хлорметил)-5-(метоксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола гидрохлорид



[00254] **Стадия R^1 a.** К перемешиваемому раствору метил-4-метоксиацетоацетата (0,78 мл, 6 ммоль) и 4-ацетамидобензолсульфонилазида (1,59 г, 6,6 ммоль, CAS: 2158-14-7) в сухом ацетонитриле (80 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям сухой триэтиламин (2,51 мл, 18 ммоль) в течение 5 мин. Смесь перемешивали в течение 10 мин., затем перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite®, промывали с помощью DCM и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток поглощали в DCM, фильтровали через Celite® и фильтрат промывали водой. Водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством флеш-хроматографии на силикагеле (50 г силикагеля, 25-60% EtOAc в гептане) получали метил-2-диазо-4-метокси-3-оксобутаноат (0,96 г, 91%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,53 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,47 (s, 3H).

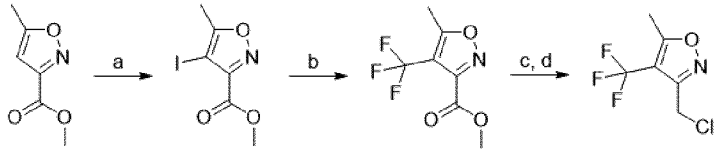
[00255] **Стадия R^1 b.** Метиламин (2 M в THF; 5,2 мл, 11,6 ммоль) добавляли по каплям к уксусной кислоте (5 мл) и раствор вышеуказанного промежуточного соединения (0,5 г, 2,9 ммоль) в THF (2,5 мл) добавляли в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 95°C в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли водой и неочищенный продукт экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические слои промывали насыщенным бикарбонатом натрия, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (20 г силикагеля, 40-100% EtOAc в гептане) с получением метил-5-(метоксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (218 мг, 40%). ^{1}H ЯМР (300 МГц,

$CDCl_3$) δ: 4,90 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,38 (s, 3H).

[00256] **Стадия R¹ c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (218 мг, 1,18 ммоль) в THF (1,5 мл) и EtOH (6 мл) в атмосфере аргона добавляли борогидрид натрия (134 мг, 3,54 ммоль), затем хлорид лития (0,5 М в THF; 5,9 мл, 2,94 ммоль) и смесь нагревали при 40°C в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение смеси и гидролизировали с помощью 10% лимонной кислоты, затем летучие вещества удаляли *in vacuo*. Остаток разбавляли водой и экстрагировали с помощью 2:1 IPA/хлороформа. Объединенный органический слой промывали 1:1 солевым раствором/насыщенным бикарбонатом натрия, затем солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (89 мг, 51%). ^{1}H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$) δ: 4,73 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,35 (s, 3H).

[00257] **Стадия R¹ d.** К перемешиваемой суспензии вышеуказанного промежуточного соединения (360 мг, 0,38 ммоль) в хлороформе (18 мл) добавляли тионилхлорид (0,33 мл, 0,760 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением 4-(хлорметил)-5-(метоксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола гидрохлорида (420 мг, 84%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,74 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,39 (s, 3H).

Способ R¹ D. 3-(Хлорметил)-5-метил-4-(трифторметил)изоксазол



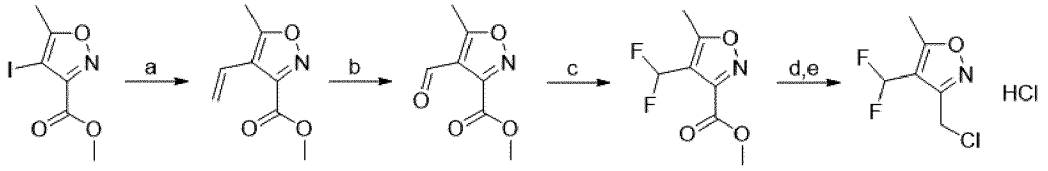
[00258] **Стадия R¹ a.** К перемешиваемому раствору метил-5-метилизоксазол-3-карбоксилата (500 мг, 3,54 ммоль, CAS: 19788-35-3) в TFA (8,0 мл, 105 ммоль) добавляли *N*-йодсукцинимид (956 мг, 4,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т в течение 72 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным $NaHCO_3$, водой и $Na_2S_2O_3$, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растирали в порошок с IPA с получением 4-йод-3-(метоксиметил)-5-метилизоксазола (542 мг, 57%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 3,99 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

[00259] **Стадия R¹ b.** Йодид меди(I) (71 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору вышеуказанного промежуточного соединения (500 мг, 1,9 ммоль) и HMPA (1,0 мл, 5,8 ммоль) в DMF (8 мл). Метил-2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0,95 мл, 7,5 ммоль, CAS: 680-15-9) добавляли по каплям и реакционную смесь нагревали при микроволновом излучении в течение 1 ч. при 85°C. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и насыщенным водным раствором хлорида аммония и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с

помощью флеш-хроматографии на силикагеле (80% DCM в гептане) с получением метил-5-метил-4-(трифторметил)изоксазол-3-карбоксилата (240 мг, 55%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,01 (s, 3H), 2,64 (s, 3H). ^{19}F-ЯМР (283 МГц, $CDCl_3$) δ: -56,72 (s, 3F).

[00260] **Стадии R^1 c, d.** Указанное в заголовке соединение получали из вышеуказанного промежуточного соединения с применением способа R^1 B и использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 5,49 (dd, 2H), 2,61 (q, 3H).

Способ R^1 E. 3-(Хлорметил)-4-(дифторметил)-5-метилизоксазола гидрохлорид



[00261] **Стадия R^1 a.** К перемешиваемому раствору метил-4-йод-5-метилизоксазол-3-карбоксилата (700 мл, 2,62 ммоль, пример 154, стадия R^1 a), винилтрифторбората калия (1,053 г, 7,86 ммоль, CAS: 13682-77-4) и триэтиламина (1,1 мл, 7,86 ммоль) в IPA (28 мл) и THF (28 мл), дегазированному с помощью азота, добавляли комплекс [1,1′-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия(II) с DCM (214 мг, 0,26 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 16 ч., охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между водой и DCM и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 33% EtOAc в гептане) с получением метил-5-метил-4-винилизоксазол-3-карбоксилата (321 мг, 66%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,80 (dd, 1H), 5,52-5,44 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

[00262] **Стадия R^1 b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (321 мг, 1,92 ммоль) в THF (27 мл) при к. т. добавляли тетраоксид осмия (49 мг, 0,19 ммоль, CAS: 20816-12-0) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. К ней добавляли перйодат натрия (10% на диоксиде кремния, 12,5 г, 5,84 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали и диоксид кремния промывали с помощью THF. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 100% DCM) с получением метил-4-формил-5-метилизоксазол-3-карбоксилата (286 мг, 79%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 10,32 (s, 1H), 4,06 (s, 3H), 2,78 (s, 3H).

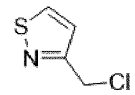
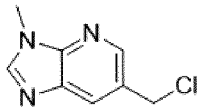
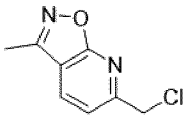
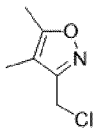
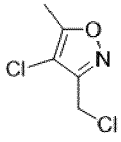
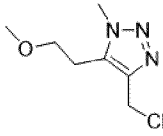
[00263] **Стадия R^1 c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (286 мг, 1,69 ммоль) и этанола (0,1 мл, 1,69 ммоль) в DCM (15 мл) добавляли раствор трифторида бис(2-метоксиэтил)аминосеры (50% в THF; 1,44 мл, 3,38 ммоль, CAS: 202289-38-1) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. К ней добавляли DCM и органические слои промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водный слой экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-

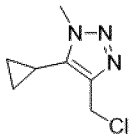
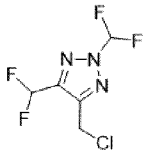
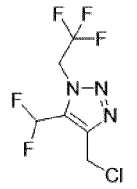
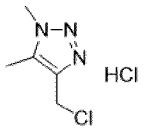
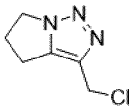
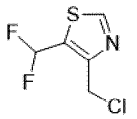
хроматографии (диоксид кремния, 100% DCM) с получением метил-4-(дифторметил)-5-метилизоксазол-3-карбоксилата (214 мг, 59%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,09 (t, 1H), 4,07-3,95 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 3H).

[00264] **Стадии R^1 d-e**. Указанное в заголовке соединение (283 мг) получали из вышеуказанного промежуточного соединения с применением способа R^1 B и использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,89-6,53 (m, 1H), 4,81-4,61 (m, 2H), 2,54-2,52 (m, 3H).

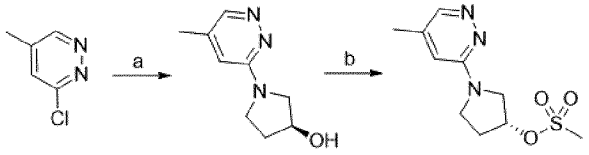
[00265] Промежуточные соединения в таблице 1 получали в соответствии со способами, аналогичными способам R^1 A-E, для использования в синтезе согласно указанным примерам.

Таблица 1

Пример	**Способ**	**Структура**	**Название**	**Определение характеристик**
71	A		3-(хлорметил)изотиазол	^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,67 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,73 (s, 2H)
89	A		6-(хлорметил)-3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин	LCMS (Способ 2): 0,74 минуты, 181,9 $[M+H]^+$
95	B		6-(хлорметил)-3-метилизокс-азоло[5,4-*b*]пиридина гидрохлорид	LCMS (Способ 2): 1,05 минуты, 182,9 $[M+H]^+$
124	B		3-(хлорметил)-4,5-диметилизоксазол	LCMS (Способ 2): 1,05 минуты, 145,9 $[M+H]^+$
125	B		4-хлор-3-(хлорметил)-5-метилизоксазол	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,56 (s, 2H), 2,43 (s, 3H)
128	C		4-(хлорметил)-5-(2-метоксиэтил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол	^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,73 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,60 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,99 (t, 2H)

129	C		4-(хлорметил)-5-циклопропил-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол	^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,71 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,69 (m, 1H), 1,13 (m, 2H), 0,86 (m, 2H)
139	A Из примера 193 стадии d		4-(хлорметил)-2,5-бис(дифторметил)-2*H*-1,2,3-триазол	^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32 (t, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,26 (dd, 2H)
155	C		4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-1,2,3-триазол	^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,05 (t, 1H), 5,10 (q, 2H), 4,77 (s, 2H)
156	C		4-(хлорметил)-1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазола гидрохлорид	^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,88 (br, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,14 (s, 3H), 2,49 (s, 3H)
181	A		3-(хлорметил)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-c]триазол	LCMS (Способ 16): 0,79 минуты, 158,0 $[M+H]^+$
204	E		4-(хлорметил)-5-(дифторметил)тиазол	^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86 (s, 1H), 7,07 (t, 1H), 4,80 (s, 2H)

(*R*)-1-(5-Метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-илметансульфонат

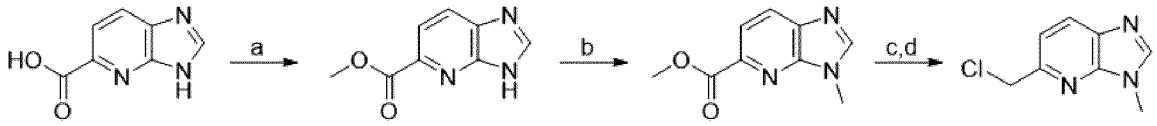


[00266] **Стадия a.** Смесь 3-хлор-5-метилпиридазина (206 мг, 1,61 ммоль, CAS: 89283-31-8) и (3*R*)-пирролидин-3-ола (0,16 мл, 1,93 ммоль, CAS: 2799-21-5) в безводном 1,4-диоксане (3 мл) в атмосфере аргона нагревали при 120°C в течение 21 ч. Смесь разбавляли водным раствором $NaHCO_3$/солевым раствором (1:1; 50 мл) и экстрагировали с

помощью этилацетата (5×50 мл), DCM (50 мл) и IPA/DCM (1:10; 8×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка с 12 г силикагеля Puriflash HC, элюирование 0-10% MeOH в DCM) с получением (*R*)-1-(5-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-илметансульфоната (123 мг, 43%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (d, 1H), 6,43-6,41 (m, 1H), 4,69-4,64 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 4H), 2,24 (d, 3H), 2,20-2,12 (m, 2H).

[00267] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (121 мг, 0,67 ммоль) в DCM (5 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли триэтиламин (0,14 мл, 1,01 ммоль), затем по каплям метансульфонилхлорид (0,06 мл, 0,810 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин., затем при к. т. в течение 1,75 ч. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (5×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (*R*)-1-(5-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-илметансульфоната (154 мг, 88%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,45 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,48-5,44 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,75-3,63 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,54-2,47 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 1H), 2,28 (s, 3H).

5-(Хлорметил)-3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин



[00268] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору 3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоновой кислоты (200 мг, 1,23 ммоль, CAS: 1019108-05-4) в MeOH (5 мл) добавляли серную кислоту (0,5 мл, 8,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Медленно добавляли раствор NaHCO3 и полученный в результате осадок фильтровали и промывали водой. Остаток высушивали *in vacuo* с получением метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата (234 мл, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (s, 1H), 8,2 (bs, 1H), 7,97 (d, 1H), 3,95 (s, 3H).

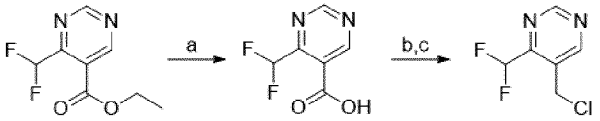
[00269] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (287 мг, 1,6 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли карбонат калия (448 мг, 3,2 ммоль) и метилйодид (0,20 мл, 3,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью 2-метилтетрагидрофурана (3×10 мл) и DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением метил-3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата (305 мг, предполагаемое количество; смесь 2:1 с региоизомером метил-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилата). LCMS (Способ 2): 0,77 и 0,78 минуты, 192,1 $[M+H]^+$.

[00270] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (305 мг, 1,6 ммоль; смесь 2:1 с метил-1-метил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-карбоксилатом) в

тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C добавляли $LiAlH_4$ (0,8 мл, 1,6 ммоль, 2 M в THF). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., затем разбавляли с помощью EtOAc и гасили с помощью нескольких капель насыщенного водного NH_4Cl. Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 мин. и органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (колонка 40 г, 0-100% 10% 2 M метанольный аммиак (2 M; 10%) в DCM в DCM) получали (3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метанол (60 мг, 23%), используемый без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2) 0,17 минуты, 164,1 $[M+H]^+$

[00271] **Стадия d.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (60 мг, 0,37 ммоль) в хлороформе (1 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям тионилхлорид (0,054 мл, 0,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола (3×5 мл) с получением указанного в заголовке соединения (67 мг, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2) 0,93 минуты, 182,1 $[M+H]^+$

5-(Хлорметил)-4-(дифторметил)пиримидин



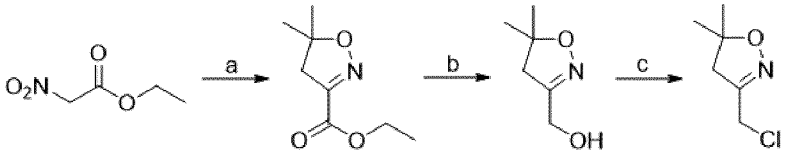
[00272] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору этил-4-(дифторметил)пиримидин-5-карбоксилата (1,0 г, 4,95 ммоль; CAS: 1600338-90-6) в THF (8 мл) и воде (2 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,23 г, 5,44 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли до pH 4 водной HCl (6 M). Осадок собирали с помощью фильтрации и высушивали *in vacuo* с получением белого твердого вещества (88 мг). Фильтрат дополнительно экстрагировали с помощью 2-метилтетрагидрофурана, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением продукта (105 мг). Фильтрат дополнительно экстрагировали с помощью *н*-бутанола, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали с получением дополнительного продукта (219 мг). В обеих партиях получали 4-(дифторметил)пиримидин-5-карбоновую кислоту (0,50 г, 58%). LCMS (Способ 10c): 0,50 минуты, 174,9 $[M+H]^+$.

[00273] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (219 мг, 1,26 ммоль) в THF (11 мл) добавляли по каплям 4-метилморфолин (0,19 мл, 1,76 ммоль) и изобутилхлорформиат (0,22 мл, 1,70 ммоль) при -5°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1,5 ч., при к. т. в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до -5°C и к ней добавляли по каплям раствор борогидрида натрия (71 мг, 1,89 ммоль) в воде (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, и экстрагировали с помощью DCM, и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии

(3% MeOH в DCM) с получением (4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)метанола (11 мг, 4%). LCMS (Способ 10c): 0,40 минуты, 161,0 $[M+H]^+$.

[00274] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (11 мг, 0,070 ммоль) в 1,4-диоксане (0,15 мл) добавляли оксихлорид фосфора (0,07 мл, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 5-(хлорметил)-4-(дифторметил)пиримидина (31 мг, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, CD_3OH) δ 9,21 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 6,90 (t, 1H), 4,89 (s, 2H).

3-(Хлорметил)-5,5-диметил-4,5-дигидроизоксазол



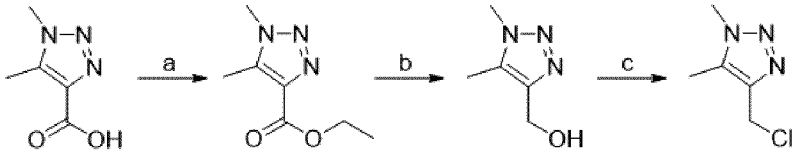
[00275] **Стадия a.** Раствор 2-метилпроп-1-ена (15 вес. % в THF; 2,0 г, 35,6 ммоль; CAS: 115-11-7), этил-2-нитроацетата (7,9 мл, 71,3 ммоль) и 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (0,4 г, 3,56 ммоль; CAS: 280-57-9) в EtOH (145 мл) нагревали в автоклаве при 80°C в течение 7 дней. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 15% EtOAc в гептане) с последующей обратно-фазовой колоночной хроматографией на Isolera (Biotage C18 SNAP 30 г; 5-80% MeCN в воде+0,1% аммиак) с получением этил-5,5-диметил-4,5-дигидроизоксазол-3-карбоксилата (174 мг, 3%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,37-4,34 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,38 (t, 3H).

[00276] **Стадия b.** К перемешиваемой суспензии борогидрида натрия (100 мг, 2,64 ммоль) в EtOH (1 мл) добавляли по каплям раствор вышеуказанного промежуточного соединения (174 мг, 1,02 ммоль) в EtOH (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, разбавляли водой и подкисляли до pH 6 с использованием уксусной кислоты. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (5,5-диметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)метанола (100 мг, 53%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,41 (s, 2H), 2,76-2,79 (m, 3H), 1,45 (s, 6H).

[00277] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (92 мг, 0,71 ммоль) в безводном DCM (1,5 мл) добавляли медленно при 0°C тионилхлорид (0,1 мл, 1,42 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и совместно выпаривали несколько раз с толуолом с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 48%), используемого на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ

4,29 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,42 (s, 6H).

4-(Хлорметил)-1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол

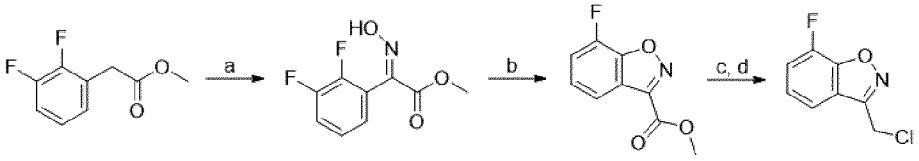


[00278] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору 1,5-диметилтриазол-4-карбоновой кислоты (5,0 г, 35,4 ммоль; CAS: 329064-07-5) в EtOH (21 мл, 354 ммоль) добавляли серную кислоту (1,89 мл, 35,4 ммоль) и раствор нагревали при 70°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительную серную кислоту (1,89 мл, 35,4 ммоль) и раствор нагревали при 70°C в течение 4 ч., затем оставляли охлаждаться до к. т. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли водой (10 мл), доводили до pH 8 насыщенным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Органические слои разделяли, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo* с получением этил-1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилата (4,66 г, 78%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,46-4,39 (q, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,44-1,39 (t, 3H).

[00279] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (4,66 г, 27,6 ммоль) в THF (41 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям раствор алюмогидрида лития (1 M в THF; 27,56 мл, 27,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при температуре от 0°C до к. т. Смесь охлаждали в ледяной воде, воду (1,0 мл) добавляли по каплям с последующим добавлением NaOH (3 M, 1,0 мл) и воды (2 мл) и полученную в результате суспензию перемешивали в течение 30 мин. Смесь фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением (1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (3,35 г, 96%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

[00280] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (3,35 г, 26,4 ммоль) в DCM (40 мл) охлаждали в ледяной воде, добавляли по каплям тионилхлорид (3,84 мл, 52,7 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при температуре от 0°C до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли хлороформом и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (3,32 г, 87%). LCMS (Способ 2) 1,14минуты, 146,2 $[M+H]^+$.

3-(Хлорметил)-7-фторбензо[*d*]изоксазол



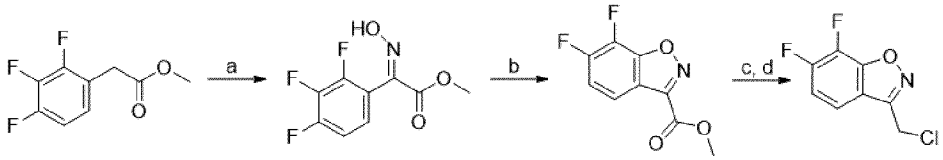
[00281] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору метил-2-(2,3-дифторфенил)ацетата (1,67 г, 8,97 ммоль, CAS: 1036273-31-0) в диэтиловом эфире (18 мл) добавляли раствор изопентилнитрита (2,65 мл, 19,7 ммоль) в диэтиловом эфире (10 мл), а затем добавляли метоксид натрия (0,78 г, 14,35 ммоль) в метаноле (11,7 мл) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Добавляли воду и смесь подкисляли с применением хлористоводородной

кислоты (водный раствор, 1 М). Смесь экстрагировали с помощью диэтилового эфира (х 3), объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с 120 г силикагеля Puriflash HC, 0-50% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(*E*)-2-(2,3-дифторфенил)-2-(гидроксиимино)ацетата (1,05 г, 54%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 9,08 (br. s, 1H), 7,31-7,04 (m, 2H), 3,90 (s, 3H).

[00282] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (950 мг, 4,42 ммоль) в DMSO (9,5 мл) добавляли карбонат калия (854 мг, 6,18 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали при 75°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и неочищенное вещество экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевой раствор, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-7-фторбензо[*d*]изоксазол-3-карбоксилата (683 мг, 79%). LCMS (Способ 2): 1,17 минуты, 194,0 $[M-H]^-$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,92 (dd, 1H), 7,43-7,33 (m, 2H), 4,11 (s, 3H).

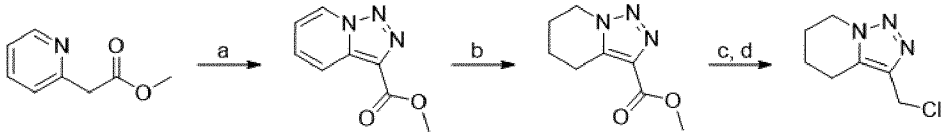
[00283] **Стадии c-d.** Указанное в заголовке соединение (502 мг) получали из вышеуказанного промежуточного соединения с применением способа B R^1 и использовали без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,64-7,62 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 4,92 (s, 2H).

3-(Хлорметил)-6,7-дифторбензо[*d*]изоксазол



[00284] Указанное в заголовке соединение (894 мг) получали из метил-2-(2,3,4-трифторфенил)ацетата (CAS: 1443340-20-2) с применением способов, аналогичных 3-(хлорметил)-7-фторбензо[*d*]изоксазолу (пример 164). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,57 (ddd, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 4,89 (s, 2H).

3-(Хлорметил)-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-*a*]пиридин



[00285] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору метил-2-(пиридин-2-ил)ацетата (5,0 г, 33,1 ммоль, CAS: 1658-42-0) в MeCN (83 мл) добавляли 4-ацетамидобензолсульфонилазид (7,95 г, 33,1 ммоль, CAS: 2158-14-7) и реакционную смесь охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. В нее добавляли по каплям DBU (3,97 мл, 33,1 ммоль) в течение 10 мин. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение 3 ч. К ней добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Interchim 4125

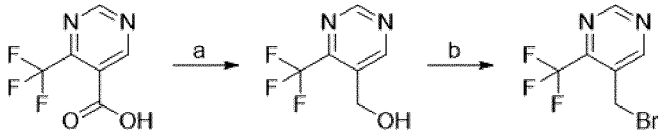
(колонка с 120 г силикагеля Puriflash HP, 0-15% EtOAc в DCM) получали метил[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилат (5,48 г, 89%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,86-8,83 (m, 1H), 8,31-8,28 (m, 1H), 7,56 (ddd, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 4,06 (s, 3H).

[00286] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (2,0 г, 11,3 ммоль) в EtOH (455 мл) добавляли Pd/C (10%; 1,20 г, 11,3 ммоль) и реакционную смесь дегазировали и заполняли водородом (x 3). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 3 ч. Смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo* с получением метил-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (1,98 г, 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 4,41 (t, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,11 (t, 2H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,98-1,91 (m, 2H).

[00287] **Стадия c.** К перемешиваемой суспензии вышеуказанного промежуточного соединения (1,96 г, 11,1 ммоль) в THF (88 мл) добавляли по каплям борогидрид лития (2 М в THF; 10,0 мл, 19,9 ммоль) в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и разбавляли 10% лимонной кислотой (33 мл), затем экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали водой и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 80 г силикагеля Puriflash HP, 0-30% EtOAc в DCM) с получением (4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метанола (620 мг, 35%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,76 (s, 2H), 4,38 (t, 2H), 2,92-2,88 (m, 3H), 2,17-2,10 (m, 2H), 2,05-1,95 (m, 2H).

[00288] **Стадия d.** Тионилхлорид (0,59 мл, 8,1 ммоль) добавляли к **промежуточному соединению 170-C** (620 мг, 4,1 ммоль). Добавляли хлороформ (6,5 мл) и смесь и перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола (x 2) и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (702 мг, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,90 минуты, 171,9 $[M+H]^+$.

5-(Бромметил)-4-(трифторметил)пиримидин

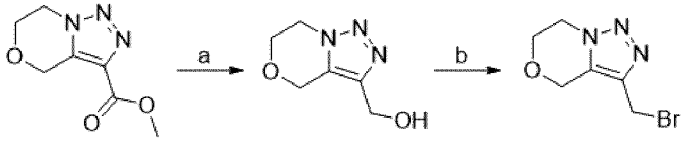


[00289] **Стадия a.** К перемешиваемой суспензии 4-(трифторметил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (2,5 г, 13,0 ммоль, CAS: 220880-12-6) в THF (124 мл) при -5°C в атмосфере аргона добавляли 4-метилморфолин (1,65 мл, 15,0 ммоль, CAS: 109-02-4) с последующим добавлением по каплям изобутилхлорформиата (1,86 мл, 14,32 ммоль, CAS: 543-27-1). Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 1,5 ч., а затем при к. т. в течение 1,5 ч. Смесь охлаждали до -5°C и к ней дополнительно добавляли 4-метилморфолин (0,43 мл, 3,90 ммоль) и изобутилхлорформиат (0,42 мл, 3,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 30 мин., затем перемешивали при к. т. в течение 45 мин. и охлаждали снова до -5°C. К ней добавляли по каплям раствор борогидрида натрия (738 мг, 19,5 ммоль) в воде (6 мл) в течение 25 мин. и реакционную смесь перемешивали в

течение 20 мин. Добавляли воду, смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 120 г силикагеля HP, 0-50% EtOAc в циклогексане) с получением (4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метанола (334 мг, 17%). LCMS (Способ 2): 0,74 минуты, 178,9 $[M+H]^+$.

[00290] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (334 мг, 1,88 ммоль) в DCM (9 мл) добавляли трифенилфосфин (492 мг, 1,88 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0° в атмосфере аргона. К ней добавляли раствор тетрабромметана (622 мг, 1,88 ммоль) в DCM (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка Puriflash HP с 40 г силикагеля, 0-30% EtOAc в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (273 мг, 60%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 9,29 (1H, s), 9,06 (1H, s), 4,60 (2H, s).

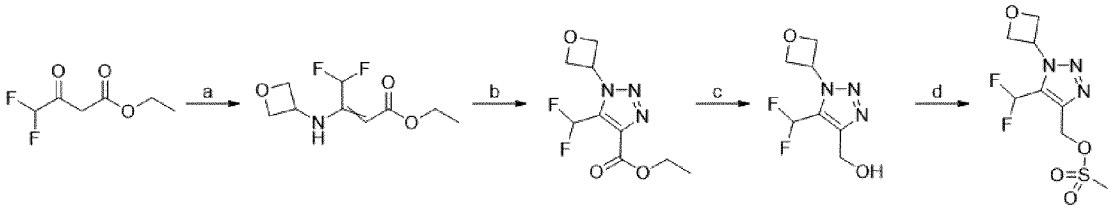
3-(Бромметил)-6,7-дигидро-4*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*c*][1,4]оксазин



[00291] **Стадия a.** К суспензии метил-6,7-дигидро-4*H*-триазоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-3-карбоксилата (28 мг, 0,15 ммоль, CAS: 2115637-63-1) в THF (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли по каплям алюмогидрид лития (1 M в THF; 0,15 мл, 0,15 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (7 мкл), добавляли по каплям 3 M NaOH (7 мкл) и воду (14 мкл). Полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью THF и фильтровали через слой Celite®. Celite® промывали с помощью THF и DCM и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением (6,7-дигидро-4*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-3-ил)метанола (22 мг, 88%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,18 минуты, 156,0 $[M+H]^+$

[00292] **Стадия b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (120 мг, 0,73 ммоль) в DCM (4,8 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли трифенилфосфин (206 мг, 0,79 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора тетрабромметана (261 мг, 0,79 ммоль) в DCM (3,2 мл). Реакционную смесь нагревали до к. т. в течение 1 ч., затем перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Дополнительно добавляли трифенилфосфин (96 мг, 0,37 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора тетрабромметана (122 мг, 0.37 ммоль) в DCM (3,2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т., затем концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка InterChim HP с 40 г силикагеля, 0-30% EtOAc в DCM) получали указанное в заголовке соединение (89 мг, 55%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,93 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,44 (t, 2H), 4,11 (t, 2H).

(5-(Дифторметил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метилметансульфонат



[00293] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноата (4,0 г, 24,1 ммоль, CAS: 352-24-9) и AcOH (1,4 мл, 24,1 ммоль) в безводном хлороформе (50 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли по каплям оксетан-3-амин (1,8 мг, 24,1 ммоль, CAS: 21635-88-1), поддерживая температуру ниже 10°C. Полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 48 ч., затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$, разбавляли водой и экстрагировали в DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным $NaHCO_3$, водой и слои разделяли с использованием картриджа для разделения фаз. Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* с получением этил-4,4-дифтор-3-(оксетан-3-иламино)бут-2-еноата (5,3 г, 99%), который использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 18): 1,24 минуты, 222,1 $[M+H]^+$

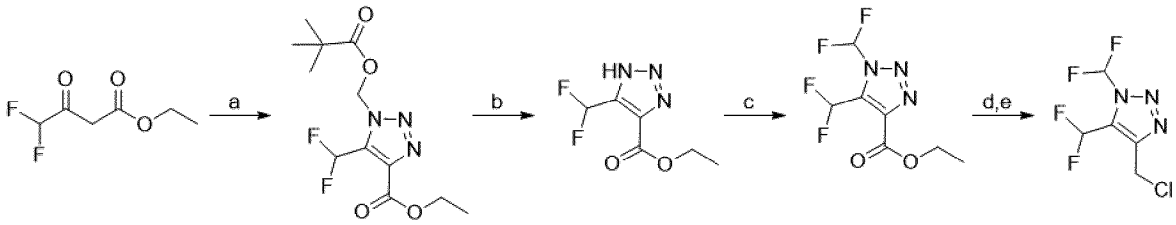
[00294] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (2,0 г, 9,0 ммоль) в MeCN (75 мл) при -20°C добавляли DBU (3,38 мл, 22,6 ммоль), с последующим добавлением по каплям метансульфонилазида (2,74 г, 22,6 ммоль, CAS: 1516-70-7) в MeCN (25 мл), поддерживая при этом температуру ниже -19°C. Обеспечивали нагревание смеси до к. т., перемешивали в течение 72 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAC и насыщенным водным $NaHSO_4$. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали с помощью насыщенного водного $NaHSO_4$ (x2), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 80 г силикагеля Puriflash HC, 0-50% EtOAc в циклогексане) получали этил-5-(дифторметил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (1,52 г, 68%). LCMS (Способ 17): 1,10 минуты, 248,1 $[M+H]^+$

[00295] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (1,3 г, 5,3 ммоль) в THF (18 мл) при -5°C добавляли по каплям алюмогидрид лития (2 M в THF; 2,6 мл, 5,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали в DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (882 мг, 82%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 16): 0,60 минуты, 206,1 $[M+H]^+$

[00296] **Стадия d.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (400 мг, 1,95 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли триэтиламин (0,54 мл, 3,9 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метансульфохлорид (0,15 мл, 1,9 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т и перемешивали в течение 18 ч.

Реакционную смесь разделяли между дистиллированной водой (50 мл) и DCM (3×50 мл). Органический слой выделяли, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (462 мг, в виде смеси 1:1 с 4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-1,2,3-триазолом). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,89-7,15 (t, 1H), 5,73-5,80 (m, 1H), 5,28-5,31 (m, 2H), 5,05-5,09 (m, 2H), 4,77-4,78 (m, 2H), 3,15 (s, 1,5H).

4-(Хлорметил)-1,5-бис(дифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол



[00297] **Стадия a.** К раствору этил-4,4-дифтор-3-оксо-бутаноата (1 мл, 7,64 ммоль, CAS: 352-24-9) и азидометилпивалата (1,17 мл, 7,64 ммоль, CAS: 872700-68-0) в DMSO (13 мл) добавляли триэтиламин (3,2 мл, 22,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 4 ч., затем при к. т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором и высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (колонка с 75 г силикагеля, 30-40% EtOAc в гептане) с получением этил-5-(дифторметил)-1-(2,2-диметилпропаноилоксиметил)триазол-4-карбоксилата (1,15 г, 48%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,53 (t, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,49 (q, 2H), 1,45 (t, 3H), 1,20 (s, 9H).

[00298] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (0,87 г, 2,85 ммоль) в метиловом спирте (40 мл) добавляли триэтиламин (0,4 мл, 2,87 ммоль) и раствор перемешивали при 70°C в течение 8 дней. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, затем подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола. Ее разделяли между хлористоводородной кислотой (2 М) и EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (колонка с 25 г силикагеля, 60-100% EtOAc в гептане) с получением метил-5-(дифторметил)-1H-триазол-4-карбоксилата (345 мг, 59%). Смешанные фракции повторно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (колонка с 10 г силикагеля, 20-100% EtOAc в гептане) с получением дополнительной партии (145 мг, 19%). LCMS (Способ 10b): 0,48 минуты, 175,9 $[M-H]^-$.

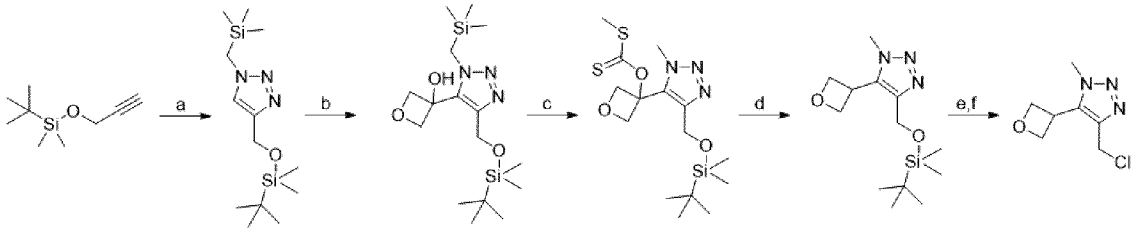
[00299] **Стадия c.** Смесь метил-5-(дифторметил)-1*H*-триазол-4-карбоксилата (360 мг, 1,83 ммоль), хлордифторацетата натрия (700 мг, 4,6 ммоль) и карбоната цезия (894 мг, 2,74 ммоль) в DMF (15 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч., затем охлаждали до к. т. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью этилацетата. Органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением метил-1,5-бис(дифторметил)триазол-4-

карбоксилата (417 мг, относительное количество) в виде смеси 7:3 с этил-1,4-бис(дифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-карбоксилатом. ^{1}H ЯМР (300 МГц; CDCl3, 298 K) δ: 7,68 (t, 0,3H), 7,55 (t, 0,3H), 7,40 (t, 0,7H), 7,17 (t, 0,7H), 4,09 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,45 (m, 3H).

[00300] **Стадия d.** К перемешиваемому раствору борогидрида натрия (106 мг, 2,8 ммоль) в EtOH (13 мл) в атмосфере азота добавляли хлорид лития (0,5 M в THF; 4,59 мл, 2,3 ммоль) и вышеуказанное промежуточное соединение (417 мг, 1,84 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч., затем перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и неочищенный продукт экстрагировали в IPA/хлороформ (2:1). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (колонка с 25 г силикагеля, 40-60% EtOAc в гептане) с получением [2,5-бис(дифторметил)триазол-4-ил]метанола (158 мг, 42%) и требуемого соединения [1,5-бис(дифторметил)триазол-4-ил]метанола (47 мг, 11%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,63 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 4,98 (s, 2H), 1,96 (br s, OH).

[00301] **Стадия e.** К перемешиваемому раствору [1,5-бис(дифторметил)триазол-4-ил]метанола (60 мг, 0,300 ммоль) в хлороформе (3 мл) добавляли тионилхлорид (0,07 мл, 0,900 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 21 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 89%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,64 (t, 1H), 7,11 (t, 1H), 4,81 (s, 2H).

4-(Хлорметил)-1-метил-5-(оксетан-3-ил)-1*H*-1,2,3-триазол



[00302] **Стадия a.** К суспензии азидометил(триметил)силана (1,0 г, 7,7 ммоль, CAS: 87576-94-1) и *трет*-бутилдиметил(2-пропинилокси)силана (1449,6 мг, 8,5 ммоль, CAS: 76782-82-6) в 2-метил-2-пропаноле (20 мл) добавляли (+)-L-аскорбат натрия (1,5 г, 7,7 ммоль) в воде (10 мл) с последующим добавлением по каплям сульфата меди (386,4 мг, 1,55 ммоль) в воде (10 мл) в течение 20 мин. и реакционную смесь энергично перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и воды и экстрагировали в EtOAc. Органическую фазу промывали водным аммиаком, солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 80 г силикагеля InterChim HP, 0-50% EtOAc в изогексане) получали 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-((триметилсилил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол (2,23 г, 95%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 0,92 (s, 9H),

0,15 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

[00303] **Стадия b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (200 мг, 0,67 ммоль) в THF (2,6 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли по каплям *н*-бутиллитий (2,5 М в гексанах; 0,32 мл, 0,8 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1,25 ч., затем нагревали до -60°C и перемешивали в течение 15 мин., затем снова охлаждали до -78°C. Оксетан-3-он (241 мг, 3,34 ммоль, CAS: 6704-31-0) добавляли по каплям и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. перед нагреванием до к. т. и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили с помощью добавления по каплям насыщенного NH_4Cl. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка Puriflash InterChim HP с 40 г силикагеля, 0-50% EtOAc в циклогексане) получали 3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-((триметилсилил)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)оксетан-3-ол (116 мг, 44%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,06 (d, 2H), 4,94 (dd, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,41-4,39 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,23 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

[00304] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (94 мг, 0,250 ммоль) в THF (3,8 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли гидрид натрия (25 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., затем добавляли сероуглерод (0,13 мл, 0,63 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин., затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный NH_4Cl, и смесь разбавляли с помощью EtOAc, и слои разделяли. Органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 12 г силикагеля InterChim HP, 0-50% EtOAc в циклогексане) получали O-(3-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-5-ил)оксетан-3-ил)*S*-метилкарбонодитиоат (92 мг, 89%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,37 (d, 2H), 5,22 (dd, 2H), 4,92-4,91 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 0,90 (m, 9H), 0,11 (m, 6H).

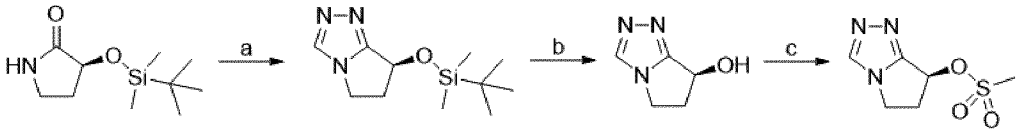
[00305] **Стадия d.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (92 мг, 0,24 ммоль) в толуоле (1,3 мл) добавляли AIBN (7,8 мг, 0,05 ммоль) с последующим добавлением гидрида трибутилолова (0,08 мл, 0,28 ммоль), и реакционную смесь нагревали в закрытом флаконе до 120°C, и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 25 г силикагеля Puriflash InterChim, 0-30% EtOAc в циклогексане) получали 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(оксетан-3-ил)-1*H*-1,2,3-триазол (55 мг, 76%). LCMS (Способ 15): 1,51 минуты, 284,2 $[M+H]^+$

[00306] **Стадия e.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (50 мг, 0,18 ммоль) в THF (2 мл) в атмосфере аргона добавляли триэтиламина тригидрофторид (0,14 мл, 0,88 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь

концентрировали *in vacuo*, и остаток разбавляли с помощью EtOAc и воды, и неочищенный продукт экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали дополнительно водой, солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии с использованием Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 12 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM) получали (1-метил-5-(оксетан-3-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанол (16 мг, 51%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,11 (dd, 2H), 4,95-4,87 (m, 4H), 4,49-4,40 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,20 (s, 1H).

[00307] **Стадия f.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (16 мг, 0,09 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли триэтиламин (26,4 мкл, 0,19 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям метансульфонилхлорид (7,3 мкл, 0,09 ммоль). Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между дистиллированной водой и DCM. Органический слой разделяли, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 59%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,14 (dd, 2H), 4,92 (t, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,06 (s, 3H).

(*S*)-6,7-Дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-7-илметансульфонат



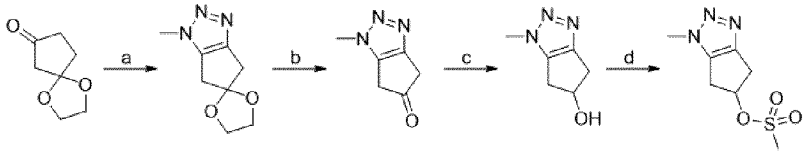
[00308] **Стадия a.** Тетрафторборат триметилоксония (0,69 г, 4,64 ммоль; CAS: 420-37-1) добавляли к раствору (3*S*)-3-[трет-бутил(диметил)силил]оксипирролидин-2-она (1 г, 4,64 ммоль; CAS: 130403-91-7) в DCM (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли формилгидразин (0,28 г, 4,64 ммоль; CAS: 624-84-0) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. при к. т., затем концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в MeOH (10 мл), переносили в сосуд для микроволновой обработки и нагревали под микроволновым излучением при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 10% MeOH в DCM) с получением (*S*)-7-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазола (75 мг, 6%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,18 (s, 1H), 5,20 (q, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 0,92-0,89 (s, 9H), 0,24 (s, 3H), 0,16 (s, 3H).

[00309] **Стадия b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (75 мг, 0,31 ммоль) в THF (2 мл), охлажденного на ледяной бане, добавляли раствор тетрабутиламмонийфторида (1 M в THF; 82 мг, 0,31 ммоль; CAS: 429-41-4). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 10% MeOH в DCM) с получением (*S*)-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-7-ола (35 мг, 71%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 5,87 (br, 1H), 5,54-5,29 (m, 1H), 4,31-4,22 (m, 1H), 4,03-3,95 (m, 1H), 3,10-2,98 (m, 1H), 2,81-2,71 (m, 1H).

[00310] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного

соединения (35 мг, 0,28 ммоль) и триэтиламина (0,06 мл, 0,420 ммоль) в DCM (2 мл), охлажденного на ледяной бане, добавляли метансульфонилхлорид (0,03 мл, 0,340 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., а затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Органические слои высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, 23%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,37 (s, 1H), 6,02 (dd, 1H), 4,34-4,15 (m, 2H), 3,35-3,27 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).

1-Метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[*d*][1,2,3]триазол-5-илметансульфонат



[00311] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору 1,4-диоксаспиро[4.4]нонан-7-она (760 мг, 5,35 ммоль; CAS: 109459-59-8) в DMF (15 мл) добавляли 1-азидо-4-нитро-бензол (1,22 г, 7,5 ммоль; CAS: 1516-60-5) и метиламин (2 М в THF; 13,5 мл, 26,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенное вещество очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (диоксид кремния, 1:2 EtOAc:гептан) с последующим (5% MeOH в DCM) с получением 1-метил-4,6-дигидро-1*H*-спиро[циклопента[*d*][1,2,3]триазол-5,2'-[1,3]диоксолана] (760 мг, 60%). LCMS (Способ 9): 0,42 минуты, 182,1 $[M+H]^+$.

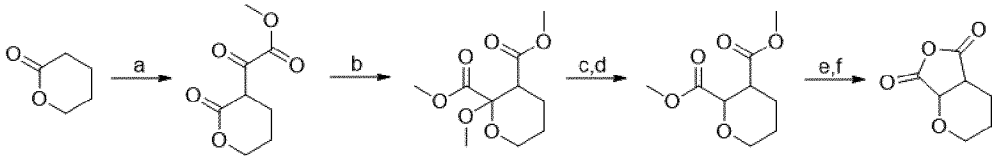
[00312] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (468 мг, 2,58 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли водородную форму 15 Amberlyst® (1000 мг, 2,58 ммоль, CAS: 39389-20-3) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и осадок на фильтре промывали с помощью ацетона с последующим промыванием MeOH. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением 1-метил-4,6-дигидроциклопента[*d*][1,2,3]триазол-5(1*H*)-она (104 мг, 26%), используемого на следующей стадии без очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_{3\text{-}D}$) δ 4,17 (s, 3H), 3,05-3,18 (m, 4H), 3,74 (s, 1H).

[00313] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (169 мг, 1,98 ммоль) в безводном THF (6,5 мл) добавляли по каплям при 0°C раствор алюмогидрида лития (1 М в THF; 1,85 мл, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., охлаждали снова до 0°C и к ней добавляли глауберову соль. Реакционную смесь нагревали до к. т. и перемешивали в течение 30 мин., фильтровали и фильтрат концентрировали in vacuo с получением 1-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[*d*][1,2,3]триазол-5-ола (158 мг, 93%), используемого на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9-2-20% B с A и 5% C за 1,0 мин., до 95% B с 5% C при 1,8 мин.): 0,38 минуты, 140,0 $[M+H]^+$.

[00314] **Стадия d.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (50 мг, 0,36 ммоль) в DCM (1,5 мл), охлажденному на ледяной бане, добавляли триэтиламин (0,07 мл, 0,470 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,03 мл, 0,400 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM и промывали с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали с помощью DCM и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 48%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 5,40-5,24 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,82-2,12 (m, 7H).

Тетрагидро-2*H*-фуро[3,4-*b*]пиран-5,7-дион



[00315] **Стадия a.** Металлический натрий в керосине (6,89 г, 300 ммоль; CAS: 7440-23-5) добавляли к раствору MeOH (4 капли) в Et_2O (75 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Раствор тетрагидропиран-2-она (30,0 г, 300 ммоль; CAS: 542-28-9) и диметилоксалата (35,4 г, 300 ммоль; CAS: 553-90-2) в Et_2O (100 мл) добавляли по каплям и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 дней. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали с помощью Et_2O. Водную фазу подкисляли с помощью раствора 10% серной кислоты до pH 3 и экстрагировали с помощью Et_2O. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением метил-2-оксо-2-(2-оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)ацетата (13,3 г, 24%) используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,42-4,39 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 2,86-2,83 (t, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H).

[00316] **Стадия b.** Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (13,3 г, 71,4 ммоль) в хлористоводородной кислоте в MeOH (1,25 M; 103 мл, 129 ммоль) перемешивали с обратным холодильником в течение 20 ч., остужали до к. т. и перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, экстрагировали с помощью Et_2O и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo* с получением диметил-2-метокситетрагидро-2H-пиран-2,3-дикарбоксилата (11,5 г, 55%) в виде смеси диастереоизомеров. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 4,00 (td, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,70-3,63 (m, 6H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,37 (t, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H).

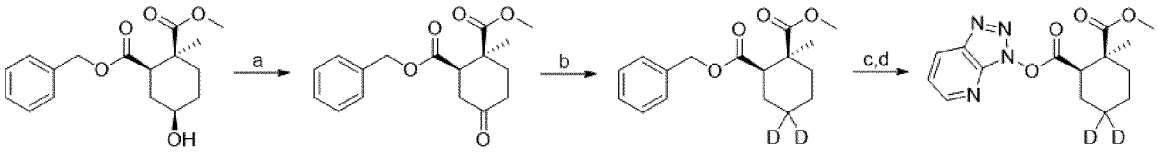
[00317] **Стадия c.** Добавляли 3 капли серной кислоты к вышеуказанному промежуточному соединению (9,6 г, 41,34 ммоль) в Kugelrohr и смесь подвергали медленной перегонке от колбы к колбе, нагревая до 160°C при 2,2 мбар. Вторую фракцию собирали (5,1 г), очищали с использованием Isolera (Biotage Silica ZIPSphere 45 г, 0-50% EtOAc в гептане) с получением диметил-3,4-дигидро-2*H*-пиран-5,6-дикарбоксилата (289 мг, 3%). Третью фракцию собирали (1,07 г), очищали с использованием Isolera (Silicycle Siliaprep Silica 120 г, 0-50% EtOAc в гептане) с получением диметил-3,4-дигидро-2*H*-пиран-5,6-дикарбоксилата (2,18 г, 9,801 ммоль, 24%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,16 (t, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,37 (t, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H).

[00318] **Стадия d.** Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (2,47 г, 12,34 ммоль) и Pd/C (10%; 131 мг, 1,23 ммоль) в EtOH (200 мл) перемешивали в атмосфере водорода при давлении окружающей среды при к. т. в течение 3 дней. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали с получением диметил-тетрагидро-2*H*-пиран-2,3-дикарбоксилата (2,04 г, 70%), используемого без дополнительной очистки.^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,23 (d, 1H), 4,08-4,04 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,58 (td, 1H), 3,12 (q, 1H), 2,32 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 3H).

[00319] **Стадия e.** Гидроксид калия (1,13 г, 20,2 ммоль) добавляли к раствору вышеуказанного промежуточного соединения (2,04 г, 10,1 ммоль) в воде (15 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH ~2 концентрированной хлористоводородной кислотой и экстрагировали с помощью хлороформа:IPA (7:3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали in vacuo. Остаток очищали с использованием Biotage Isolera (Silicycle Siliaprep 25 г, 0-10% MeOH в DCM) с получением тетрагидро-2*H*-пиран-2,3-дикарбоновой кислоты (1,01 г, 46%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,23 (br s, 2H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 1,91-1,54 (m, 3H).

[00320] **Стадия f.** DMF (1 каплю) добавляли к раствору вышеуказанного промежуточного соединения (1,0 г, 5,74 ммоль) и оксалилхлорида (0,58 мл, 6,89 ммоль) в толуоле (30 мл). Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3 ч., охлаждали до к. т. и оставляли при к. т. в течение 18 ч. Жидкость декантировали из остатка в колбе и растворы концентрировали *in vacuo* с получением масла (815 мг). Из половины этого очищенного вещества с использованием Biotage Isolera (Biotage Silica ZIPSphere 10 г, 0-100% EtOAc в гептане) получали тетрагидро-2*H*-фуро[3,4-b]пиран-5,7-дион (249 мг, 23%), используемый на следующей стадии без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) сложной смеси включал характеристические пики для указанного в заголовке соединения δ 4,73 (d, 1H), 3,11 (q, 1H).

2-(3*H*-[1,2,3]Триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-(1*S*,2*R*)-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилат-4,4-d_2



[00321] **Стадия a.** К раствору 2-бензил-1-метил-(1*S*,2*R*,4*R*)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилата (325 мг, 1,06 ммоль, стадия d, пример 219) в DCM (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (585 мг, 1,38 ммоль; CAS: 87413-09-0) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили раствором тиосульфата натрия и неочищенный продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne

ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-50% EtOAc в циклогексане) с получением 2-бензил-1-метила (1*S*,2*R*)-1-метил-4-оксоциклогексан-1,2-дикарбоксилата (284 мг, 88%). ^{1}H ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$) δ 7,37-7,32 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,68-2,50 (m, 2H), 2,44-2,30 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,48 (s, 3H).

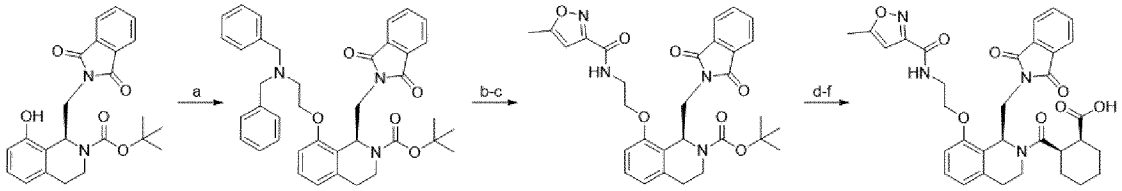
[00322] **Стадия b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (50 мг, 0,160 ммоль) в метаноле-d_4 (2 мл) добавляли *n*-толуолсульфонилгидразид (31 мг, 0,16 ммоль, CAS: 1576-35-8) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 1,5 ч. Реакционную смесь обрабатывали бордейтеридом натрия (21 мг, 0,49 ммоль; CAS: 15681-89-7) и полученную в результате смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч. Смесь нагревали при 60°C в течение 1,5 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-20% EtOAc в циклогексане) с получением 2-бензил-1-метил-(1*S*,2*R*)-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилата-4,4-d_2 (32 мг, 66%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38-7,29 (m, 5H), 5,11 (s, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,97 (dd, 1H), 1,84 (dd, 1H), 1,53-1,40 (m, 3H), 1,30 (s, 3H).

[00323] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (154 мг, 0,53 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли Pd/C (10%; 50 мг, 0,47 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 7 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью IMS и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением (1*R*,2*S*)-2-(метоксикарбонил)-2-метилциклогексан-1-карбоксильной-5,5-d_2 кислоты (101 мг, 95%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3,70 (s, 3H), 2,58 (dd, 1H), 2,18-2,05 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,57-1,41 (m, 3H), 1,33 (s, 3H).

[00324] **Стадия d.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (101 мг, 0,50 ммоль) в DMF (1,1 мл) добавляли HATU (209 мг, 0,55 ммоль; CAS: 148893-10-1) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 5 мин. Добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,55 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-50% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 81%). LCMS (Способ 2): 1,34 минуты, 321,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,74-8,71 (m, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,43 (dd, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,16-3,10 (m, 1H), 2,30-2,12 (m, 3H), 1,66-1,54 (m, 3H), 1,48 (s, 3H).

Синтез соединений из примеров

Пример 1. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(2-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)этокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексанкарбоновая кислота



[00325] **Стадия a.** К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 11 (0,45 г, 1,1 ммоль) и карбоната цезия (1,44 г, 4,4 ммоль) в DMF (6 мл) при к. т. добавляли *N*-(2-хлорэтил)-дибензиламин гидрохлорида (0,46 г, 1,5 ммоль, CAS: 55-43-6) и реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали с помощью DCM (25 мл). Органический слой промывали дополнительно водой (50 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-(*S*)-8-(2-(дибензиламино)этокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (1,10 г, условно количественный). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6, наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 7,98-7,75 (m, 4H), 7,44-7,03 (m, 11H), 6,83-6,72 (m, 2H), 5,54 (dd, 0,3H), 5,45 (dd, 0,7H), 4,42-3,90 (m, 4H), 3,81-3,64 (m, 5H), 3,63-3,45 (m, 2H), 3,15-2,95 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 1H), 1,03 (s, 2,7H), 0,84 (s, 6,3H).

[00326] **Стадия b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (1 г, 1,6 ммоль) в IMS (20 мл) добавляли 1-метил-1,4-циклогексадиен (1,8 г, 15,8 ммоль) и Pd/C (20%; 0,11 г, 0,16 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. Дополнительно добавляли 1-метил-1,4-циклогексадиен (3,6 г, 31,6 ммоль) и смесь нагревали при 60°C в течение еще 36 ч. Смесь фильтровали через слой Celite®, и промывали с помощью IMS (20 мл) и THF (20 мл), и фильтрат концентрировали in vacuo. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (10% MeOH в DCM) получали *трет*-бутил-(*S*)-8-(2-аминоэтокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (352 мг, 49%). LCMS (Способ 4): 0,81 минуты, 452,4 $[M+H]^+$.

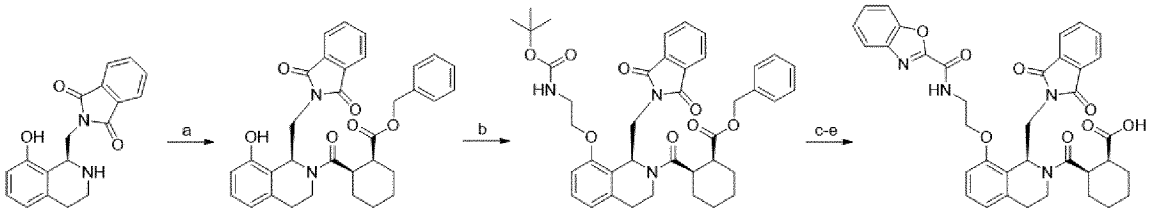
[00327] Стадия c. К перемешиваемому раствору 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты (19 мг, 0,15 ммоль, CAS: 3405-77-4) в DMF (2 мл) добавляли 1,1′-карбонилдиимидазол (24 мг, 0,15 ммоль, CAS: 530-62-1). Через 5 мин. добавляли раствор вышеуказанного промежуточного соединения (60 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), высушивали над MgSO4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (EtOAc) получали *трет*-бутил-(*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(2-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)этокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (67 мг, 80%). LCMS (Способ 4): 0,93 минуты, 561,3 $[M+H]^+$.

[00328] **Стадия d.** Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (67 мг, 0,12 ммоль) в HCl (4 M в диоксане; 2 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением (*S*)-*N*-(2-((1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)этил)-5-метилизоксазол-3-карбоксамида гидрохлорида (59 мг, 100%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 4): 0,76 минуты, 461,3 $[M+H]^+$.

[00329] **Стадия e.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (59 мг, 0,12 ммоль) и триэтиламина (82 мкл, 0,59 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C добавляли раствор промежуточного соединения 26 (50 мг, 0,18 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли DCM (6 мл) и насыщенный водный NaHCO3 (12 мл). Слои разделяли посредством пропускания через картридж для разделения фаз и органический слой концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (40-80% EtOAc в гептанах) получали бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(2-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)этокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (78 мг, 92%). LCMS (Способ 4): 0,98 минуты, 705,4 $[M+H]^+$.

[00330] **Стадия f.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (78 мг, 0,11 ммоль) в THF (5 мл) добавляли Pd/C (10%; 50 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при к. т. под атмосферным давлением в течение 18 ч. Смесь фильтровали через слой Celite®, промывали с помощью THF (15 мл) и фильтрат концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии (картридж C18 с 12 г сферических гранул, 15-80% MeCN в водном буферном растворе гидрокарбоната аммония с pH 10) получали указанное в заголовке соединение (15 мг, 22%). LCMS (Способ 4a): 1,7 минуты, 615,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,68 (bs, 1H), 8,76 (t, 1H), 7,91-7,78 (m, 4H), 7,19 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,04 (dd, 1H), 4,28-4,03 (m, 3H), 4,01-3,73 (m, 4H), 3,66 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,94-2,72 (m, 2H), 2,35 (m, 3H), 2,21 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,60-1,42 (m, 2H), 1,41-1,18 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 0,82 (m, 1H), 0,15 (m, 1H).

Пример 2. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(2-(Бензо[*d*]оксазол-2-карбоксамидо)этокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00331] **Стадия a.** Бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (370 мг, 59%) получали из промежуточного соединения 10 (350 мг, 1,14 ммоль) и промежуточного

соединения 26 (351 мг, 1,25 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия e. LCMS (Способ 4a): 2,86 минуты, 553,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) 9,86 (br s, 1H), 7,86-7,79 (m, 4H), 7,19-7,00 (m, 5H), 6,73 (d, 1H), 6,60 (d, 1H), 5,98 (dd, 1H), 4,77 (q, 2H), 4,22 (dd, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,29-3,24 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 1H), 2,40 (dt, 1H), 1,84 (q, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,50 (d, 1H), 1,36-1,23 (m, 3H), 1,00-0,76 (m, 3H), 0,15 (q, 1H).

[00332] **Стадия b.** Бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (380 мг, 43%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения и *трет*-бутил-(2-бромэтил)карбамата с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия a. LCMS (Способ 4): 1,05 минуты, 713,6 $[M+NH_4]^+$.

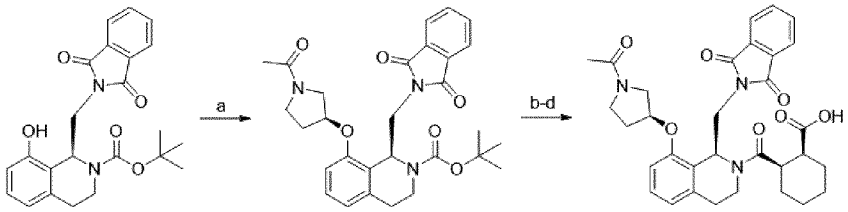
[00333] **Стадия c.** Бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(2-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)этокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат получали из вышеуказанного промежуточного соединения с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d. LCMS (Способ 4): 0,93 минуты, 596,5 $[M+H]^+$.

[00334] **Стадия d.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (105 мг, 0,16 ммоль) и триэтиламина (0,11 мл, 0,80 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли раствор бензо[*d*]оксазол-2-карбонилхлорида (43 мг, 0,26 ммоль, CAS: 408538-63-6) в DCM (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 мин., затем гасили с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$ (2 мл) и смесь пропускали через разделитель фазы. Слой DCM концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (30-60% EtOAc в гептанах) получали бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(2-(бензо[*d*]оксазол-2-карбоксамидо)-этокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (104 мг, 88%). LCMS (Способ 4): 1,02 минуты, 741,6 $[M+H]^+$.

[00335] **Стадия e.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (104 мг, 0,14 ммоль) в DCM (2 мл), охлажденному до -10°C, добавляли трехбромистый бор (1 M в DCM; 1 мл) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. Через 2 ч. добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ (2 мл) и реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством препаративной HPLC (способ 6; 25-50% MeCN в водн. NH_4CO_3H (pH 10)) получали указанное в заголовке соединение (42 мг, 53%). LCMS (Способ 4a): 1,80 минуты, 651,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (bs, 1H), 9,31 (t, 1H), 7,88-7,77 (m, 4H), 7,72 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,35-7,27 (m, 2H), 7,20 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,09 (dd, 1H), 4,30-4,10 (m, 3H), 4,02 (m, 1H), 3,95-3,75 (m, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,94-2,71 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 2H), 1,40-1,16 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,79 (m, 1H), 0,14 (m, 1H).

Пример 3. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(((*S*)-1-Ацетилпирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-

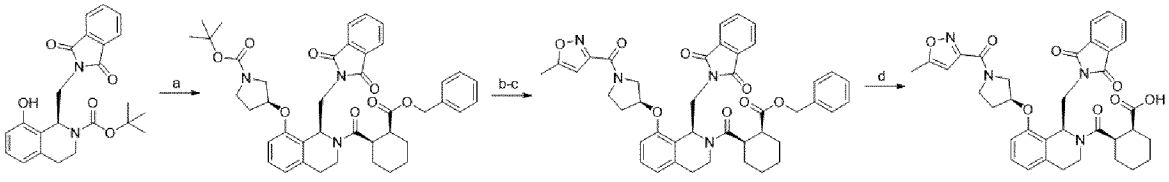
карбоновая кислота



[00336] **Стадия a.** Раствор DBAD (120 мг, 0,52 ммоль, CAS: 870-50-8) в THF (2,0 мл) медленно добавляли в течение 10 мин. к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (180 мг, 0,40 ммоль), (*R*)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-она (67,0 мг, 0,52 ммоль, CAS: 916733-17-0) и трифенилфосфина (136 мг, 0,52 ммоль) в THF (3,0 мл) при к. т. После перемешивания в течение 2 ч. реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии получали *трет*-бутил-(*S*)-8-(((*S*)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (171 мг, 63%). LCMS (Способ 4a): 2,38 минуты, 520,4 $[M+H]^+$.

[00337] **Стадии b-d.** Указанное в заголовке соединение синтезировали из вышеуказанного промежуточного соединения с применением процедур, подобных описанной для примера 1, стадии d, e, f. LCMS (Способ 4a): 1,47 и 1,57 минуты (ротамеры), 574,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,67 (bs, 1H), 7,89-7,76 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 5,98-5,89 (m, 1H), 5,15 (m, 0,5H), 5,11 (m, 0,5H), 4,11 (m, 1H), 3,98-3,71 (m, 4H), 3,71-3,52 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,94-2,71 (m, 2H), 2,54-2,09 (m, 3H), 2,03 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 1,82 (m, 1H), 1,59-1,40 (m, 2H), 1,40-1,19 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,76 (m, 1H), 0,10 (m, 1H).

Пример 4. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(5-метилизоксазол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00338] **Стадия a.** *трет*-Бутил-(*S*)-3-(((*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-((бензилокси)карбонил)-циклогексан-1-карбонил)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (4,3 г, 93%) получали из (*R*)-*трет*-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (1,78 г, 9,50 ммоль, CAS: 103057-44-9) и бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (из примера 2, стадии a, 3,56 г, 6,40 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 3, стадия a. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (50-100% EtOAc в гептанах). LCMS (Способ 4): 1,07 минуты, 722,6 $[M+H]^+$.

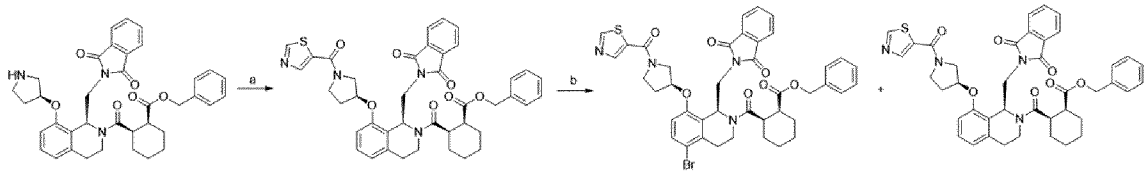
[00339] **Стадия b.** Бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-

(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (1,8 г, 48%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d. LCMS (Способ 4a): 2,85 минуты, 622,4 $[M+H]^+$.

[00340] **Стадия c.** К суспензии 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты (130 мг, 0,89 ммоль, CAS: 3405-77-4) в DCM (5 мл) добавляли оксалилхлорид (0,5 мл) и THF (0,1 мл). Через 30 мин. к реакционной смеси добавляли оксалилхлорид (0,5 мл) и DMF (0,05 мл). Еще через 30 мин. реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, дважды подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола с получением 5-метилизоксазол-3-карбонилхлорида (150 мг, 100%). К перемешиваемому раствору бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (92 мг, 0,14 ммоль) и триэтиламина (0,10 мл, 0,70 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли порциями раствор 5-метилизоксазол-3-карбонилхлорида (150 мг, 0,91 ммоль) в DCM (2 мл). Через 30 мин. добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ (2 мл) и органический слой отделяли и высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток пропускали через картридж SCX-2 (1 г, метанольный аммиак) и концентрировали *in vacuo* с получением (1*S*,2*R*)-бензил-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(5-метилизоксазол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексанкарбоксилата (34 мг, 33%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 4a): 3,07 минуты, 748,6 $[M+NH_4]^+$.

[00341] **Стадия d.** Указанное в заголовке соединение (5 мг, 17%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (34 мг, 0,05 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия f. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 6; 20-45% MeCN в водн. NH_4CO_3H (pH 10)). LCMS (Способ 4a): 1,62 и 1,76 минуты, 641,5 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,50 (bs, 1H), 7,88-7,76 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,93 (d, 0,5H), 6,88 (d, 0,5H), 6,81 (m, 1H), 6,54 (m, 0,5H), 6,53 (m, 0,5H), 5,92 (m, 1H), 5,19 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 3H), 3,99-3,73 (m, 4H), 3,65 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,95-2,71 (m, 2H), 2,60-2,24 (m, 5H), 2,19 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,60-1,40 (m, 2H), 1,39-1,16 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 0,12 (m, 1H).

Примеры 5 и 6. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота и (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



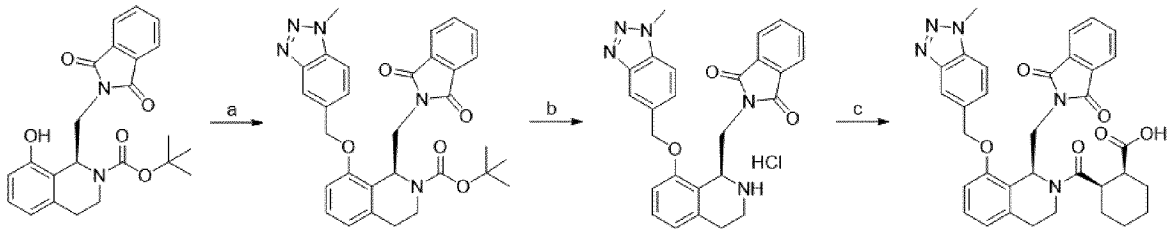
[00342] **Стадия a.** К раствору бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (пример 4, стадия b; 320 мг, 0,51 ммоль) и триэтиламина (0,27 мл, 2,06 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли тиазол-5-карбоновую кислоту (75 мг, 0,61 ммоль CAS: 14527-41-4]) и HATU (194 мг, 0,53 ммоль; CAS: 148893-10-1). Смесь перемешивали при к. т. в течение 8 ч., затем разбавляли водой (10 мл). Продукт экстрагировали с помощью DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (4 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (5-10% MeOH в EtOAc) получали бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (120 мг, 32%). LCMS (Способ 4): 0,92 минуты, 733,5 $[M+H]^+$.

[00343] **Стадия b.** Указанные в заголовке соединения из примера 5, (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту (6,1 мг, 5%), и из примера 6, (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновую кислоту (20 мг, 19%), получали из вышеуказанного промежуточного соединения (120 мг, 0,16 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 2, стадия e. Неочищенный продукты разделяли с помощью препаративной HPLC (способ 6; 20-40% MeCN в водн. NH_4CO_3H (pH 10)).

[00344] Пример 5: LCMS (Способ 4a): 1,70 минуты, 721,3 и 723,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,63 (bs, 1H), 9,27 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,45 (s, 0,6H), 8,40 (s, 0,4H), 7,90-7,71 (m, 4H), 7,54 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,23 (bm, 1H), 4,44-3,54 (m, 7H), 3,53-3,11 (m, 2H), 2,90-2,61 (bm, 2H), 2,61-2,10 (m, 3H), 1,78 (bm, 1H), 1,59-1,38 (bm, 2H), 1,38-1,17 (bm, 2H), 1,00-0,65 (bm, 2H), 0,11 (bm, 1H).

[00345] Пример 6. LCMS (Способ 4a): 1,52 минуты, 643,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,51 (bs, 1H), 9,27 (s, 0,5H), 9,24 (s, 0,5H), 8,45 (s, 0,5H), 8,40 (s, 0,5H), 7,87-7,75 (m, 4H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,98-6,88 (m, 1H), 6,85-6,75 (m, 1H), 5,96 (dd, 0,5H), 5,91 (dd, 0,5H), 5,21 (m, 1H), 4,33 (dd, 0,5H), 4,26-3,55 (m, 7,5H), 3,24 (m, 1H), 2,97-2,69 (m, 2H), 2,56-2,34 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,58-1,39 (m, 2H), 1,38-1,17 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,76 (m, 1H), 0,11 (m, 1H).

Пример 8. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота

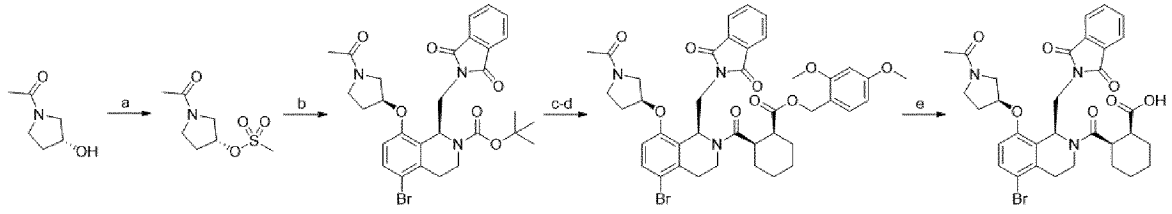


[00346] **Стадия a.** *трет*-Бутил-(*S*)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (264 мг, 97%) получали из промежуточного соединения 11 (200 мг, 0,45 ммоль) и 1-метил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метанола (104 мг, 0,64 ммоль, CAS: 120321-72-4) с применением процедуры, подобной описанной для примера 3, стадия a. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (0-100% EtOAc в циклогексане). LCMS (Способ 2): 1,61 минуты, 576,3 $[M+Na]^+$.

[00347] **Стадия b.** (*S*)-2-((8-((1-Метил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона гидрохлорид (234 мг, условно количественный) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (264 мг, 0,48 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,90 минуты, 454,0 $[M+H]^+$.

[00348] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (233 мг, 0,48 ммоль) и *цис*-циклогександикарбоксильного ангидрида (81 мг, 0,52 ммоль, CAS: 85-42-7) в DCM (6 мл) добавляли триэтиламин (0,17 мл, 1,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, 11%). LCMS (Способ 3) 4,65 минуты, 608,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,62 (bs, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,92 (d, 2H), 7,88-7,77 (m, 4H), 7,20 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,45 (d, 1H), 5,40 (d, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,20 (dd, 1H), 3,90-3,75 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,50-3,14 (m, 1H), 2,99-2,72 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,48-1,19 (m, 3H), 0,92 (m, 1H), 0,67 (m, 1H), 0,12 (m, 1H).

Пример 11. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(((*S*)-1-Ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00349] **Стадия a.** К раствору (*R*)-1-(3-гидроксипирролидин-1-ил)этан-1-она (3,40 г, 26,3 ммоль, CAS: 916733-17-0) в DCM (100 мл) добавляли триэтиламин (7,34 мл, 52,7 ммоль) при к. т. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям

метансульфохлорид (4,23 мл, 52,7 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои разделяли, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Biotage Companion™ (картридж Puriflash 220 г, 80-100% MeOH в EtOAc) получали (*R*)-1-ацетилпирролидин-3-ил метансульфонат (4,09 г, 75%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,38-5,28 (m, 1H), 3,96-3,52 (m, 4H), 3,05 (m, 3H), 2,50-2,13 (m, 2H), 2,10 (m, 3H).

[00350] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 8 (6,41 г, 13,2 ммоль) и (*R*)-1-ацетилпирролидин-3-илметансульфоната (4,09 г, 19,7 ммоль) в безводном DMF (100 мл) в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (21,4 г, 65,8 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч., затем при 40°C в течение 7,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) и неочищенный продукт экстрагировали в этилацетате [400 + (2×300 мл)]. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (250 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка Puriflash HC с 220 г силикагеля, 0-20% MeOH в EtOAc) получали *трет*-бутил-(*S*)-8-(((*S*)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (7,33 г, 93%). LCMS (Способ 2): 1,62 минуты, 620,2 $[M+Na]^+$.

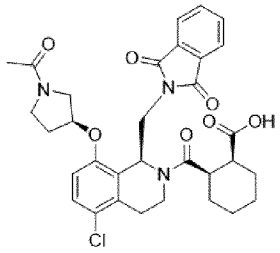
[00351] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (7,32 г, 12,23 ммоль) в DCM (33 мл) в атмосфере аргона добавляли TFA (33 мл, 428 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, растворяли в DCM (100 мл) и быстро перемешивали. Затем добавляли частями насыщенный раствор $NaHCO_3$ (48 мл) до достижения водным слоем pH 9. Фазы разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (4×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DCM (300 мл), и промывали с помощью воды/насыщенного раствора $NaHCO_3$ (10:1, 55 мл), и водный слой (pH 9) экстрагировали дополнительно с помощью DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2-(((*S*)-8-(((*S*)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (4,94 г, 81%). LCMS (Способ 2): 0,97 минуты, 498,2 $[M+H]^+$

[00352] **Стадия d.** К раствору промежуточного соединения 28 (4,15 г, 12,9 ммоль) в безводном DMF (66 мл) в атмосфере аргона добавляли HATU (4,9 г, 12,9 ммоль; CAS: 148893-10-1), затем DIPEA (2,24 мл, 12,9 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали в течение 10 мин. Затем раствор добавляли по каплям с помощью капельной воронки в течение 10 мин. к раствору вышеуказанного промежуточного соединения (4,94 г, 9,91 ммоль) в безводном DMF (33 мл) в атмосфере аргона и перемешивали при к. т. в течение 48 ч., затем при 40°C в течение 48 ч. Смесь разделяли между раствором

вода/солевой раствор (400 мл/50 мл) и EtOAc (400 мл). Водный слой экстрагировали дополнительно с помощью EtOAc (2×200 мл) и объединенные органические экстракты промывали с помощью насыщенного раствора $NaHCO_3$ (250 мл), солевого раствора (100 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка Puriflash HC с 300 г силикагеля , 0-20% MeOH в EtOAc) получали 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(((*S*)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (4,71 г, 59%). LCMS (Способ 2): 1,74 минуты, 802,3 $[M+H]^+$.

[00353] Стадия е. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (4,56 г, 5,68 ммоль) в безводном DCM (100 мл) в атмосфере аргона добавляли триэтилсилан (4,54 мл, 28,4 ммоль), затем TFA (4,38 мл, 56,8 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч. Смесь выливали в буфер с pH 5,2 (100 мл) и неочищенный продукт экстрагировали в DCM (250 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством препаративной HPLC (способ ниже) получали указанное в заголовке соединение (2,09 г, 55%). [Уникальный способ MDAP: PMIG1-AUV-Quick40-60, порог 250 мАВ для сбора. Градиент 40-60% ACN в H2O с буфером 0,1% муравьиной кислоты в течение 12 минут на колонке 5 мкм XSelect PhenylHexyl. Соединение, растворенное в муравьиной кислоте]. LCMS (Способ 3): 4,61 минуты, 652,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,65 (bs, 1H), 7,90-7,77 (m, 4H), 7,53 (m, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,17 (m, 0,5H), 5,12 (m, 0,5H), 4,09 (m, 1H), 4,03-3,80 (m, 3,5H), 3,79-3,46 (m, 3,5H), 3,43-3,20 (m, 1H), 2,82 (dt, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,57-2,42 (m, 0,5H), 2,41-2,27 (m, 1H), 2,27-2,12 (m, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 1,82 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,39-1,20 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 0,75 (m, 1H), 0,13 (m, 1H).

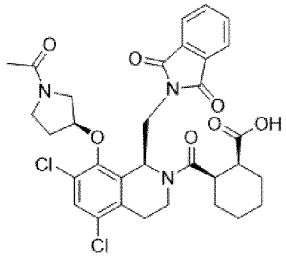
Пример 12. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(((S)-1-Ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00354] К перемешиваемому раствору из примера 3 (182 мг, 0,32 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли *N*-хлорсукцинимид (45 мл, 0,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали с помощью воды (2×5 мл), солевого раствора (5 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Часть остатка (94 мг) очищали с помощью

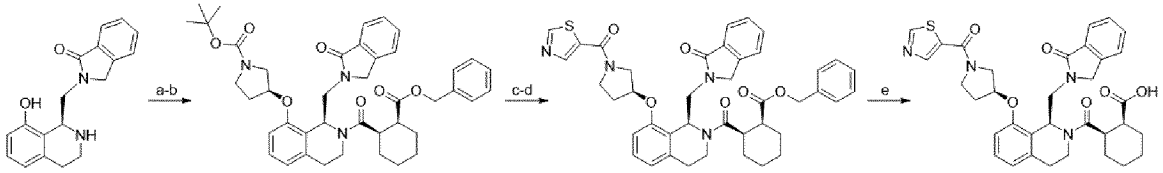
препаративной HPLC (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения (46 мг, 24%). LCMS (Способ 3): 4,57 минуты, 608,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,65 (bs, 1H), 7,90-7,77 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,17 (m, 0,5H), 5,12 (m, 0,5H), 4,16-4,04 (m, 1H), 4,03-3,50 (m, 7H), 3,42-3,19 (m, 1H), 2,86 (dt, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,54-2,09 (m, 3H), 2,03 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 1,82 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,38-1,20 (m, 2H), 0,94 (m, 1H), 0,75 (m, 1H), 0,13 (m, 1H).

Пример 13. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(((*S*)-1-Ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5,7-дихлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00355] К перемешиваемому раствору из примера 3 (40 мг, 0,07 ммоль) в DCM (3 мл) и DMF (2 мл) добавляли *N*-хлорсукцинимид (19 мг, 0,14 ммоль) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Добавляли дополнительную часть *N*-хлорсукцинимида (19 мг, 0,14 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 8 ч. Дополнительно добавляли *N*-хлорсукцинимид (19 мг, 0,14 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью препаративной HPLC (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения (8 мг, 18%). LCMS (Способ 3): 5,21 минуты, 642,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,60 (bs, 1H), 7,91-7,79 (m, 4H), 7,69 (s, 0,5H), 7,65 (s, 0,5H), 6,11 (m, 1H), 5,24 (m, 0,5H), 4,99 (m, 0,5H), 4,10-3,50 (m, 8H), 3,50-3,12 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60-2,43 (m, 0,5H), 2,37-2,08 (m, 2,5H), 1,94 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,57 (m, 1H), 1,46-1,18 (m, 3H), 0,94 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,19 (m, 1H).

Пример 15. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1-Оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрахроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00356] **Стадия а.** Бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-гидрокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (269 мг, 72%) получали из промежуточного соединения 14 (173 мг, 0,59 ммоль) и промежуточного соединения 26 (250 мг, 0,88 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для

примера 1, стадия e. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (75% EtOAc в гептанах, затем 10% MeOH в EtOAc). LCMS (Способ 5): 2,18 минуты, 539,1 $[M+H]^+$

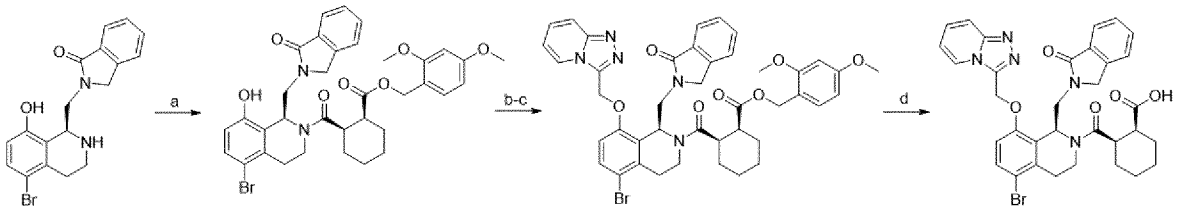
[00357] **Стадия b.** *трет*-Бутил-(*S*)-3-(((*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-((бензилокси)карбонил)-циклогексан-1-карбонил)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (344 мг, 99%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (265 мг, 0,49 ммоль) и *трет*-бутил-(*R*)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (111 мг, 0,59 ммоль, CAS: 103057-44-9) с применением процедуры, подобной описанной для примера 3, стадия a. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (20-75% EtOAc в гептанах). LCMS (Способ 5): 2,49 минуты, 708,2 $[M+H]^+$

[00358] **Стадия c.** Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (344 мг, 0,486 ммоль) в HCl (4 M в диоксане; 5 мл) перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата гидрохлорида (313 мг, 100%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 5): 2,19 минуты, 608,2 $[M+H]^+$

[00359] **Стадия d.** Бензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (210 мг, 60%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (313 мг, 0,48 ммоль) и тиазол-5-карбоновой кислоты (75 мг, 0,58 ммоль, CAS: 14527-41-4) с применением процедуры, подобной описанной для примера 5, стадия a. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (0-10% MeOH в EtOAc). LCMS (Способ 5): 2,13 минуты, 719,1 $[M+H]^+$.

[00360] Стадия e. Указанное в заголовке соединение (30 мг, 16%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (210 мг, 0,29 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 2, стадия e. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (0-20% MeOH в EtOAc). LCMS (Способ 4a): 1,34 минуты, 629,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,61 (bs, 1H), 9,33 (s, 0,5H), 9,23 (s, 0,5H), 8,51 (s, 1H), 7,64-7,34 (m, 4H), 7,22 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,23 (d, 0,5H), 5,16 (d, 0,5H), 4,66 (d, 0,5H), 4,57 (d, 0,5H), 4,29 (dd, 0,5H), 4,24-3,99 (m, 3,5H), 3,98-3,82 (m, 2H), 3,82-3,62 (m, 2H), 3,52-3,20 (m, 2H), 2,92-2,72 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,60-1,37 (m, 2H), 1,33-1,15 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,04 (m, 1H).

Пример 16. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-([1,2,4]Триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-илметокси)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00361] **Стадия a.** Смесь промежуточного соединения 27 (2,51 г, 5,66 ммоль) в EtOAc (70 мл) и лимонной кислоты (10 вес. % водный раствор; 25 мл, 5,14 ммоль) встряхивали до получения всей прозрачной двухфазной смеси. Органический слой выделяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DMF (50 мл) и к нему добавляли промежуточное соединение 16 (1,92 г, 5,14 ммоль) с последующим добавлением DIPEA (2,64 мл, 15,43 ммоль) и HATU (2,15 г, 5,66 ммоль; CAS: 148893-10-1). Полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 17 ч., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Biotage SNAP со 100 г силикагеля, 0-100% EtOAc в DCM) получали 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-гидрокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (1,34 г, 1,98 ммоль, выход 38%). LCMS (Способ 2): 1,64 минуты, 699,3 $[M+Na]^+$.

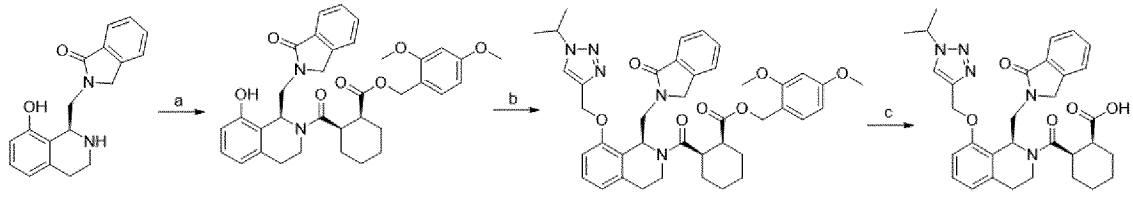
[00362] **Стадия b.** К раствору 1*H*-пиридин-2-она гидразона (1,0 г, 9,2 ммоль, CAS: 4930-98-7) в этаноле (15 мл) добавляли 2-хлор-1,1,1-триметоксиэтан (2,47 мл, 18,3 ммоль, CAS: 74974-54-2) и реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Biotage Companion™ (картридж Puriflash 80 г, 0-30% IPA в EtOAc) с получением 3-(хлорметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (128 мг, 8%). LCMS (Способ 2): 0,77 минуты, 168,1 $[M+H]^+$.

[00363] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-гидрокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-циклогексан-1-карбоксилата (80 мг, 0,12 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (5,2 мг, 0,13 ммоль; 60% дисперсия в минеральном масле) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. К ней добавляли 3-(хлорметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин (22 мг, 0,13 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч., затем при к. т. в течение 1 ч. Добавляли воду (10 мл) и смесь концентрировали in vacuo с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-илметокси)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (95 мг, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 1,56 минуты, 808,4 $[M+H]^+$.

[00364] Стадия d. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного

соединения (95 мг, 0,12 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (200 мкл, 2,7 ммоль) и анизол (13 мкл, 0,12 ммоль). Неочищенный продукт подвергали азеотропной перегонке *in vacuo* с помощью толуола и очищали с помощью препаративной HPLC (способ 1) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 44%). LCMS (Способ 3): 3,92 минуты, 658,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (bs, 1H), 8,81 (dt, 1H), 7,93 (dt, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (td, 1H), 5,94-5,79 (m, 3H), 4,19 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,40-3,25 (m, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,31-1,17 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,06 (m, 1H).

Пример 17. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-Изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



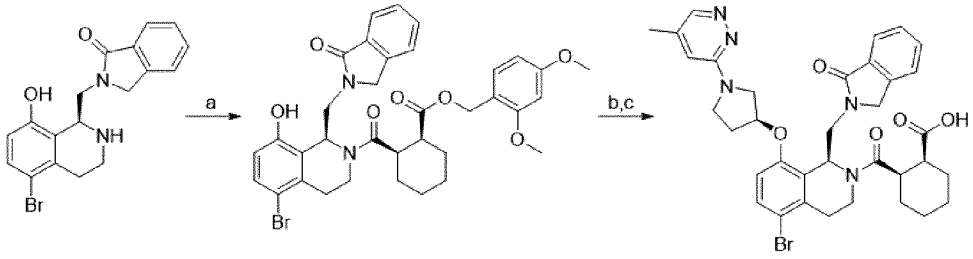
[00365] **Стадия a.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-гидрокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (331 мг, 94%) получали из промежуточного соединения 28 (216 мг, 0,62 ммоль) и промежуточного соединения 14 (174 мг, 0,59 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на CombiFlash Rf 200^{TM} (колонка с 25 г силикагеля, 20-100% EtOAc в циклогексане, затем 0-10% MeOH в DCM). LCMS (Способ 2): 1,56 минуты, 621,4 $[M+Na]^+$.

[00366] ***Стадия b.*** *2,4-Диметоксибензил-(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-циклогексан-1-карбоксилат* (74 мг, 61%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (100 мг, 0,17 ммоль) и 4-(бромметил)-1-изопропилтриазола (64 мг, 0,32 ммоль, CAS: 1248068-91-8) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия a. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на CombiFlash Rf 200^{TM} (колонка с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в DCM). LCMS (Способ 2): 1,63 минуты, 722,5 $[M+H]^+$

[00367] **Стадия c.** Указанное в заголовке соединение (47 мг, 81%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (70 мг, 0,10 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 16, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на CombiFlash Rf 200^{TM} (колонка с 12 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM) с получением бесцветного твердого вещества. Остаток растворяли в MeCN-H_2O (3:2, 5 мл) и высушивали сублимацией с получением указанного в заголовке соединения. LCMS (Способ 3): 4,11 минуты, 572,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,63 (bs, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,56 (td, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (m, 1H),

7,23 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 5,96 (dd, 1H), 5,29-5,17 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,90 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,42-3,21 (m, 1H), 2,93-2,76 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,59-1,41 (m, 8H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,07 (m, 1H).

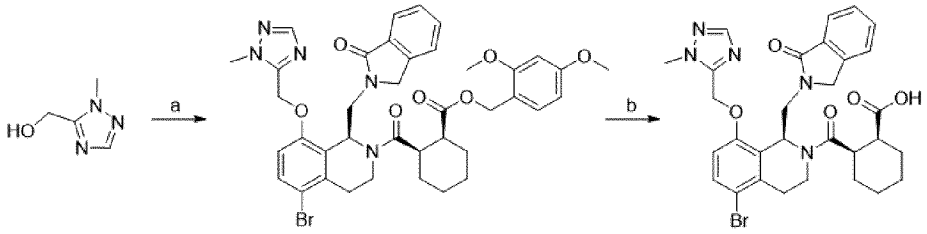
Пример 22. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-(((*S*)-1-(5-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00368] **Стадия a.** Смесь промежуточного соединения 27 (2,51 г, 5,66 ммоль) в EtOAc (70 мл) и лимонной кислоты (10 вес. % водный раствор; 25 мл, 5,14 ммоль) встряхивали до получения всей прозрачной двухфазной смеси. Органический слой выделяли, промывали с помощью солевого раствора (10 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в DMF (50 мл) и к нему добавляли промежуточное соединение 16 (1,92 г, 5,14 ммоль), с последующим добавлением DIPEA (2,64 мл, 15,43 ммоль) и HATU (2,15 г, 5,66 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 17 ч., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором (50 мл), высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Biotage SNAP со 100 г силикагеля, 0-100% EtOAc в DCM) получали указанное в заголовке соединение (1,339 г, 38%). LCMS (Способ 2): 1,64 минуты, 699,3 $[M+Na]^+$.**Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (81 мг, 0,12 ммоль) и (*R*)-1-(5-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-илметансульфоната (46 мг, 0,18 ммоль) в безводном DMF (1 мл) в атмосфере аргона добавляли карбонат цезия (194 мг, 0,59 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 72 ч., затем при 40°C в течение 24 ч. Дополнительно добавляли (*R*)-1-(5-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-илметансульфонат (15 мг, 0,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3×20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-20% MeOH в EtOAc) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-(((*S*)-1-(5-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (68 мг, 68%). LCMS (Способ 2): 1,30 минуты, 838,5/840,2 $[M+H]^+$, 860,4 $[M+Na]^+$.

[00369] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (66 мг, 0,080 ммоль) в безводном DCM (2 мл) в атмосфере аргона добавляли триэтилсилан (0,06 мл, 0,390 ммоль), затем TFA (0,06 мл, 0,780 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Смесь разбавляли с помощью буфера с pH 5,2 (5 мл) и неочищенный продукт экстрагировали в DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством MDAP (способ 1) получали указанное в заголовке соединение (32 мг, 59%). LCMS (Способ 3): 3,50 минуты, 688,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, 1H), 7,59-7,51 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,28 (bm, 1H), 4,38 (d, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,82 (dd, 1H), 3,78-3,60 (m, 4H), 3,57-3,10 (m, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,72-2,57 (m, 1H), 2,46-2,31 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,58-1,40 (m, 2H), 1,32-1,13 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,05 (m, 1H).

Пример 29. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота

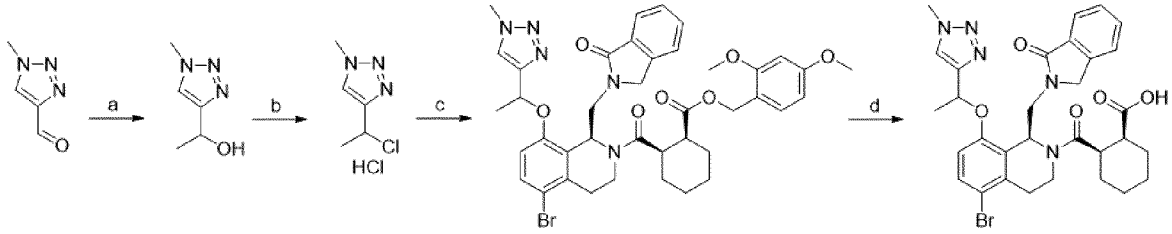


[00370] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метанола (16 мг, 0,14 ммоль, CAS: 91616-36-3) в безводном DMF (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,14 ммоль) и метансульфоновый ангидрид (0,01 мл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Этот раствор добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-гидрокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (80 мг, 0,12 ммоль) и карбоната цезия (96 мг, 0,29 ммоль) в безводном DMF (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч., затем при к. т. в течение 18 ч. К дополнительной части (1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метанола (16 мг, 0,14 ммоль) в безводном DMF (1 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли триэтиламин (0,02 мл, 0,14 ммоль) и метансульфохлорид (0,01 мл, 0,12 ммоль) и смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при 0°C. Ее добавляли к основной части реакционной смеси и смесь перемешивали при к. т. в течение еще 18 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл). Органические слои промывали водой (5 мл), солевым раствором (5 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (88 мг, 96%). LCMS (Способ 2): 1,59 минуты,

772,4 $[M+H]^+$.

[00371] **Стадия b.** Указанное в заголовке соединение синтезировали из вышеуказанного промежуточного соединения с применением процедуры, подобной описанной для примера 22, стадия d. LCMS (Способ 3): 4,01 минуты, 622,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (bs, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 6,01 (dd, 1H), 5,50-5,40 (m, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,23-4,12 (m, 2H), 4,06-3,93 (m, 4H), 3,75 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,44-3,22 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).

Пример 45. (1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-Бром-8-(1-(1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



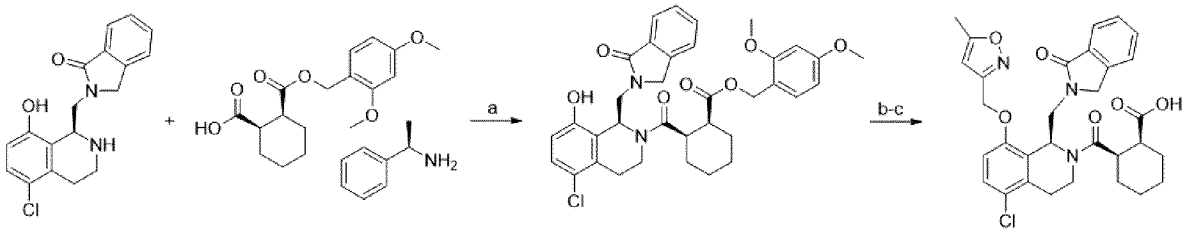
[00372] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору 1-метилтриазол-4-карбальдегида (1,0 г, 9 ммоль, CAS: 16681-69-9) и в THF (20 мл) при 0°C добавляли по каплям бром(метил)магний (1,4 M толуол/THF 3:1; 7,72 мл, 10,8 ммоль) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч., обеспечивали нагревание до к. т. и перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические вещества высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Biotage Companion™ (картридж Puriflash 40 г, 0-10% MeOH в EtOAc) с получением 1-(1-метилтриазол-4-ил)этанола (467 мг, 41%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,46 (s, 1H), 5,12-5,06 (m,1H), 4,09 (s, 3H), 2,63 (d, 1H), 1,59 (d, 3H).

[00373] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (140 мг, 1,1 ммоль) в хлороформе (2 мл) при к. т. добавляли тионилхлорид (0,16 мл, 2,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растирали в порошок с диэтиловым эфиром (3 мл). Полученное в результате твердое вещество собирали с помощью фильтрации и высушивали *in vacuo* с получением 4-(1-хлорэтил)-1-метилтриазола гидрохлорида (142 мг, 71%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,17 (s, 1H), 5,45 (q,1H), 4,03 (s, 3H), 1,83 (d, 3H).

[00374] **Стадии c-d.** Указанное в заголовке соединение получали с применением процедуры, подобной описанной для примера 22, стадий c, d. LCMS (Способ 3): 4,18 минуты, 636,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,73 (bs, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,58 (m, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,37 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,04-3,94 (m, 4H), 3,71 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,51-3,11 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,73-2,58 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,79 (d, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,45 (m,

1H), 1,34-1,19 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,10 (m, 1H).

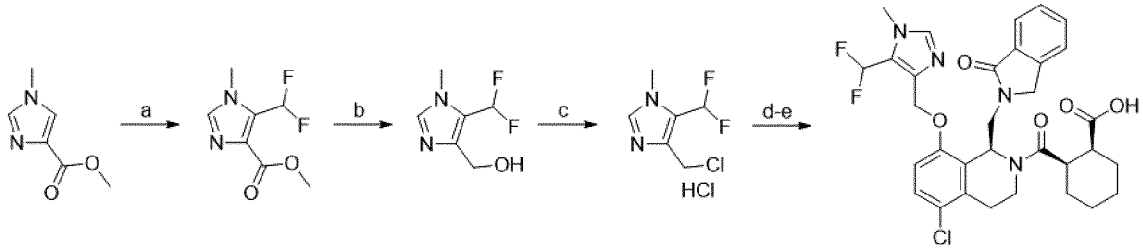
Пример 49. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00375] **Стадия a.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (1,4 г, 50%) получали из промежуточного соединения 27 (2,11 г, 4,76 ммоль) и промежуточного соединения 18 (1,49 г, 4,53 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 16, стадия a. LCMS (Способ 2): 1,70 минуты, 655,4 $[M+Na]^+$

[00376] **Стадии b-c.** Указанное в заголовке соединение (23 мг, 31%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (80 мг, 0,126 ммоль) и 3-(хлорметил)-5-метилизоксазола (25 мг, 0,19 ммоль, CAS: 35166-37-1) с применением процедур, подобных описанным для примера 22, стадии c и d. LCMS (Способ 3): 4,62 минуты, 578,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 7,64-7,53 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,02 (dd, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,36-3,26 (m, 3H), 2,89 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,58 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).

Пример 56. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00377] **Стадия a.** К быстро перемешиваемому раствору метил-1-метилимидазол-4-карбоксилата (500 мг, 3,57 ммоль, CAS: 17289-19-9) и дифторметансульфината цинка (1475 мг, 4,99 ммоль) в DMSO (65 мл) добавляли одной порцией *трет*-бутилгидропероксид (70% в воде; 1,62 мл, 11,8 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 21 ч. Добавляли дополнительную порцию дифторметансульфината цинка (1476 мг, 4,99 ммоль) с последующим добавлением *трет*-бутилгидропероксида (70% в воде; 1,62 мл, 11,8 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение еще 72 ч. Смесь осторожно выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$-EDTA (200 мл) и неочищенный продукт экстрагировали в

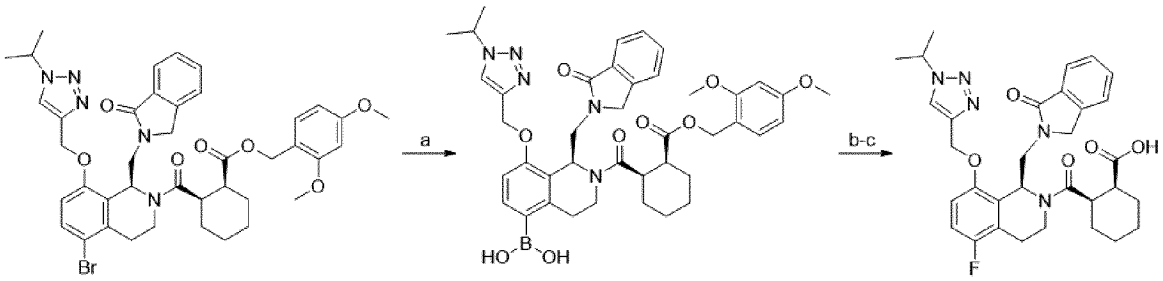
EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×200 мл), солевым раствором (200 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-10% MeOH в EtOAc) получали метил-5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-карбоксилат (137 мг, 20%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,57 (t, 1H), 7,50 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H).

[00378] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (130 мг, 0,68 ммоль) в EtOH (2 мл) и THF (1 мл) в атмосфере аргона добавляли хлорид лития (64 мг, 1,5 ммоль) и $NaBH_4$ (57 мг, 1,5 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь разбавляли 10% водной лимонной кислотой (5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3×10 мл). Водный слой доводили до pH 8 с помощью добавления насыщенного раствора $NaHCO_3$ (5 мл) и дополнительно экстрагировали с помощью DCM (9×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метанола (96,6 мг, 87%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,44 (s, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,69 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,59 (br s, 1H).

[00379] **Стадия c.** К перемешиваемой смеси вышеуказанного промежуточного соединения (96,4 мг, 0,59 ммоль) в хлороформе (2 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям тионилхлорид (0,08 мл, 1,05 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением 4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-имидазола гидрохлорида (135 мг, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,13 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,76 (s, 3H).

[00380] **Стадии d-e.** Указанное в заголовке соединение (47 мг, 71%) получали из 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (пример 45, стадия a; 80 мг, 0,13 ммоль) и вышеуказанного промежуточного соединения (41 мг, 0,19 ммоль) с применением процедур, подобным описанным для примера 22, стадии c и d. LCMS (Способ 3): 4,15 минуты, 627,0 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,92 (dd, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,44-3,18 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).

Пример 58. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Фтор-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



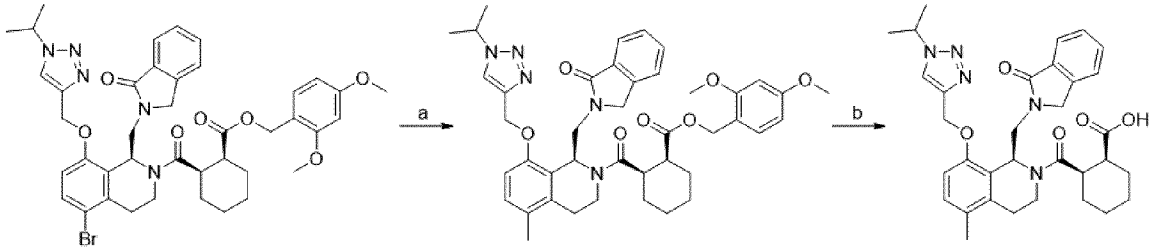
[00381] **Стадия a.** В пробирку для микроволновой обработки загружали 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (из примера 35; 200 мг, 0,25 ммоль), ацетат калия (0,05 мл, 0,75 ммоль), дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)-фенил]фосфан (5 мг, 0,010 ммоль), X-Phos Pd G2 (4 мг, 0,005 ммоль) и гипоборную кислоту (67 мг, 0,750 ммоль). Пробирку герметизировали и добавляли EtOH (2,5 мл). Реакционную смесь дегазировали с помощью аргона в течение 10 мин., нагревали при 60°C в течение 4 ч., охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в EtOAc (5 мл) и фильтровали через пробку из Celite®. Фильтрат промывали водой (10 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением смеси 1:1 ((*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-(((2,4-диметоксибензил)окси)карбонил)-циклогексан-1-карбонил)-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)бороновой кислоты и *2,4-диметоксибензил-(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата* (170 мг), используемой на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2) 1,45 минуты, 766,5 $[M+H]^+$.

[00382] **Стадия b.** Смесь вышеуказанного промежуточного соединения (85 мг, 0,06 ммоль) и гидроксида натрия (2,2 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (1 мл) перемешивали при к. т. в течение 15 мин., затем охлаждали до 0°C и добавляли одной порцией трифторметансульфонат серебра (43 мг, 0,17 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин., затем добавляли ацетон (2 мл) и реакционную смесь концентрировали *in vacuo* при 0°C. Остаток подвергали азеотропной перегонке *in vacuo* при 0°C с помощью ацетона (2×1 мл). Остаток растворяли в ацетоне (0,5 мл) и добавляли порошковые молекулярные сита 3 Å (50 мг), а затем SelectFluor® (20,65 мг, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч., затем разбавляли водой и экстрагировали в DCM. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением смеси 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-фтор-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата и *2,4-диметоксибензил-(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-*

карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (67 мг), используемой на следующей стадии без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 1,62 минуты, 740,5 $[M+H]^+$.

Стадия c. Указанное в заголовке соединение (10 мг, 37%) получали из вышеуказанной неочищенной реакционной смеси (смесь 1:1 с дегалогенированным материалом) (67 мг, 0,045 ммоль) с применением способа, описанном для примера 22, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 1). LCMS (Способ 3), 4,18 минуты, 590,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,69 (bs, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,56 (td, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 5,96 (dd, 1H), 5,28-5,18 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,54 (d, 1H), 4,20-4,05 (m, 2H), 3,98 (dd, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,48-3,15 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,65-1,48 (m, 7H), 1,43 (m, 1H), 1,34-1,17 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).

Пример 59. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-Изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-метил-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота

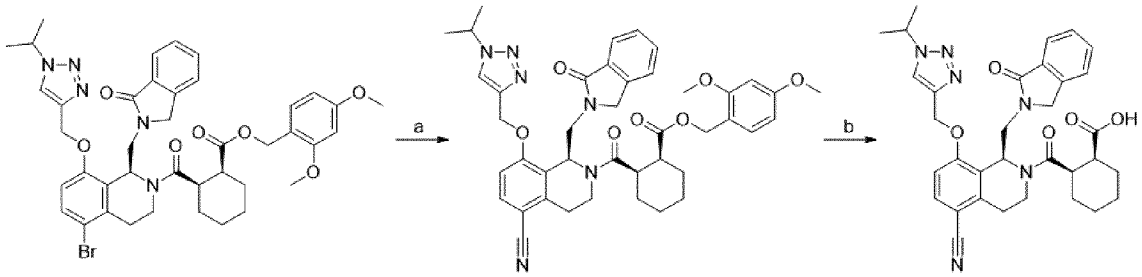


[00383] **Стадия a.** В сосуд для микроволновой обработки загружали 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (из примера 35; 80 мг, 0,1 ммоль), триметилбороксин (0,02 мл, 0,15 ммоль), карбонат цезия (65,1 мг, 0,2 ммоль), Pd(dppf)Cl_2·DCM (4,1 мг, 0,005 ммоль) и промывали аргоном. Пробирку герметизировали и добавляли 1,4-диоксан (0,7 мл) и воду (0,1 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 18 ч., затем охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-метил-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (67 мг, 91%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 1,67 минуты, 736,5 $[M+H]^+$.

[00384] **Стадия b.** Указанное в заголовке соединение (15 мг, 26%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (67 мг, 0,091 ммоль) с применением способа, описанного для примера 22, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 1). LCMS (Способ 3): 4,24 минуты, 586,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,59 (bs, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (td, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,25-5,13 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,55 (d,

1H), 4,13 (dd, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,46-3,23 (m, 1H), 2,78-2,56 (m, 2H), 2,21-2,10 (m, 4H), 1,84 (m, 1H), 1,59-1,50 (m, 7H), 1,45 (m, 1H), 1,32-1,17 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).

Пример 60. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Циано-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота

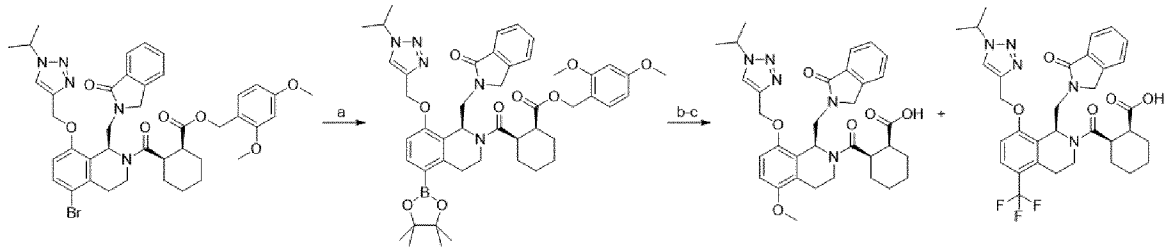


[00385] **Стадия a.** В сосуд для микроволновой обработки загружали 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (из примера 35; 80 мг, 0,1 ммоль), палладий-тетракис(трифенилфосфин) (23 мг, 0,02 ммоль) и цианид цинка (0,02 мл, 0,3 ммоль) и промывали аргоном. Добавляли DMF (0,75 мл), пробирку герметизировали и смесь нагревали при 100°C в течение 18 ч. Смесь охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой и экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Companion™ (колонка с 4 г силикагеля, 0-100% DCM в EtOAc) получали 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-циано-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (35 мг, 46%). LCMS (Способ 2): 1,59 минуты, 747,5 $[M+H]^+$.

[00386] **Стадия b.** Указанное в заголовке соединение (12 мг, 97%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (35 мг, 0,05 ммоль) с применением способа, описанного для примера 22, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 1). LCMS (Способ 3): 4,02 минуты, 597,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,66-7,53 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,94 (dd, 1H), 5,45-5,29 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,11-3,98 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,39-3,27 (m, 1H), 3,06-2,81 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,62-1,48 (m, 7H), 1,43 (m, 1H), 1,33-1,16 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).

Примеры 61 и 62. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-Изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-метокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота (61) и (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота (62)



[00387] **Стадия a.** В пробирку для микроволновой обработки загружали 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (из примера 35; 400 мг, 0,5 ммоль), ацетат калия (147 мг, 1,5 ммоль), бис(пинаколато)дибор (165 мг, 0,65 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$) (21 мг, 0,02 ммоль) и пробирку герметизировали, выкачивали из нее воздух, затем снова заполняли аргоном. Добавляли безводный 1,4-диоксан (4 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение 14 ч. Смесь охлаждали до к. т., затем добавляли дополнительную часть бис(пинаколато)дибора (127 мг, 0,5 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (21 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере азота. Колбу повторно герметизировали и нагревали в течение еще 8 ч. при 100°C перед охлаждением до к. т. Реакционную смесь фильтровали через слой Celite®, промывали с помощью DCM (50 мл). Фильтрат разделяли водой (50 мл) и фазы разделяли. Водный слой промывали с помощью DCM (25 мл), и органические фазы объединяли и пропускали через разделитель фазы, затем концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 24 г силикагеля, 0-100% EtOAc в изогексане) получали 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (397 мг, 94%). LCMS (Способ 2): 1,10 минуты, 848,5 $[M+H]^+$.

[00388] **Стадия b.** В сосуд для микроволновой обработки загружали вышеуказанное промежуточное соединение (150 мг, 0,180 ммоль), ацетат меди(II) (32 мг, 0,18 ммоль) и триметокси(трифторметил)борануид калия (75 мг, 0,35 ммоль). Колбу герметизировали и продували газообразным кислородом. Добавляли безводный DMSO и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли водой и экстрагировали в EtOAc/диэтиловый эфир (1:1). Объединенные органические слои фильтровали через слой Celite®, промывали с помощью воды, солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Biotage Companion™ (колонка с 12 г силикагеля, 0-100% DCM в EtOAc) получали смесь 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-метокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата и 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (16 мг, 11%), которую использовали без дополнительной очистки. 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-метокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат: LCMS (Способ 2): 1,67 минуты, 774,5 $[M+Na]^+$. 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат: LCMS (Способ 2): 1,73 минуты, 812,4 $[M+Na]^+$.

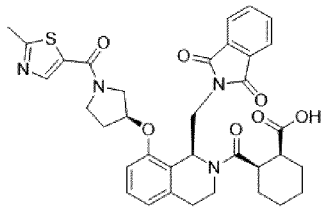
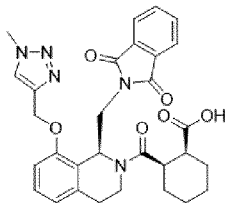
[00389] **Стадия с.** Указанные в заголовке соединения из примера 61 (12 мг, 59%) и примера 62 (10 мг, 46%) получали из вышеуказанной смеси (52 мг, 0,035 ммоль) с применением способа, описанного для примера 22, стадия d. Неочищенные продукты очищали и разделяли с помощью препаративной HPLC (способ 1).

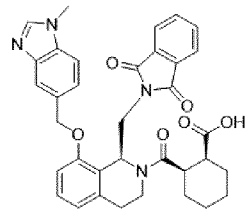
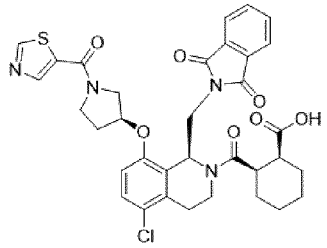
[00390] Пример 61. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-Изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-метокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота. LCMS (Способ 3): 4,19 минуты, 602,13 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,30 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,58 (td, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,06 (dd, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,94 (m, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,15 (d, 1H), 4,03 (dd, 1H), 3,88-3,75 (m, 4H), 3,67 (dd, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,83-1,56 (m, 8H), 1,47-1,30 (m, 2H), 1,02 (m, 1H), 0,80 (m, 1H), 0,23 (m, 1H).

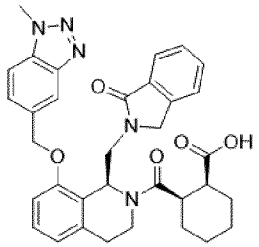
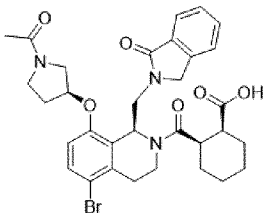
[00391] Пример 62. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-Изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-циклогексан-1-карбоновая кислота. LCMS (Способ 3): 4,52 минуты, 640,11 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,36 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 6,13 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,96 (m, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,31 (dd, 1H), 4,13 (d, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,78-1,57 (m, 8H), 1,48-1,32 (m, 2H), 1,02 (m, 1H), 0,82 (m, 1H), 0,23 (m, 1H).

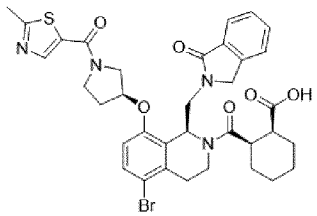
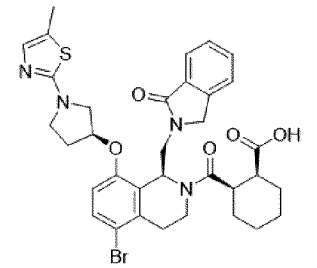
[00392] Соединения, представленные в таблице 2, синтезировали посредством способов, аналогичных способам из примеров выше.

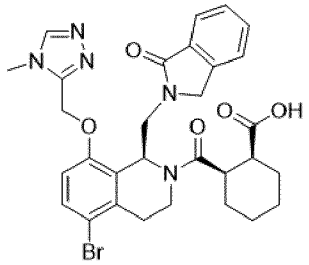
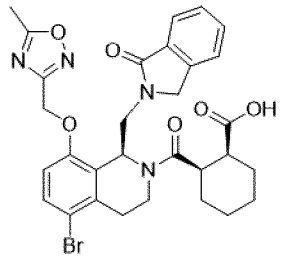
Таблица 2

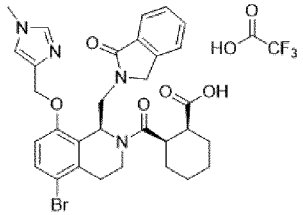
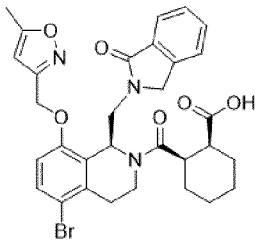
Прим.	Структура	Название	Аналог из примера	1H ЯМР δ ppm	LCMS
7		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(2-метилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	5	(400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 8,14 (s, 1H), 7,88-7,71 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,21 (m, 0,5H), 5,17 (m, 0,5H), 4,34-3,98 (m, 3H), 3,97-3,70 (m, 4H), 3,60 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,80-2,20 (m, 6H), 1,96-1,72 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,30-1,13 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 0,66 (m, 1H), 0,15 (m, 1H).	Способ 4a: 1,60 минуты, 657,4 $[M+H]^+$
9		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	8	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (bs, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,91-7,75 (m, 4H), 7,22 (t, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,18-4,04 (m, 4H), 3,84 (m, 1H), 3,76 (dd, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,47-3,14 (m, 1H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,37-1,20 (m, 2H), 0,92	Способ 3: 4,26 минуты, 558,2 $[M+H]^+$.

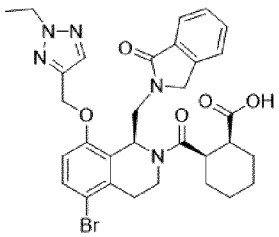
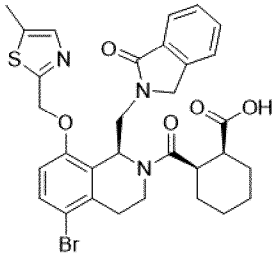
				(m, 1H), 0,68 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).	
10		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	3, стадия a, 8, стадии b, c	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,69 (bs, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,87-7,79 (m, 5H), 7,67-7,58 (m, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,44-5,34 (m, 2H), 4,21 (dd, 1H), 3,88-3,74 (m, 5H), 3,68 (m, 1H), 3,39-3,20 (m, 1H), 2,95-2,77 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,39-1,21 (m, 2H), 0,93 (m, 1H), 0,70 (m, 1H), 0,14 (m, 1H).	Способ 3: 3,68 минуты, 607,4 $[M+H]^+$
14		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-((1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	12 (из примера 6)	(400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,64 (bs, 1H), 9,26 (s, 0,6H), 9,23 (s, 0,4H), 8,44 (s, 0,6H), 8,39 (s, 0,4H), 7,88-7,73 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 5,97 (dd, 0,4H), 5,92 (dd, 0,6H), 5,23 (m, 1H), 4,33 (m, 0,6H), 4,24-3,58 (m, 7,4H), 3,48-3,17 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,62-2,24 (m, 2H), 2,19 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,60-1,39 (m, 2H), 1,38-1,19 (m, 2H), 0,92 (m, 1H), 0,75 (m, 1H), 0,13 (m, 1H).	Способ 3: 4,59 минуты, 677,3 $[M+H]^+$

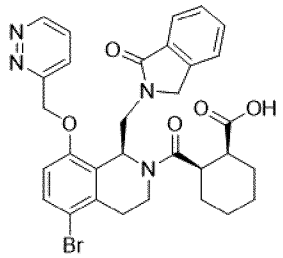
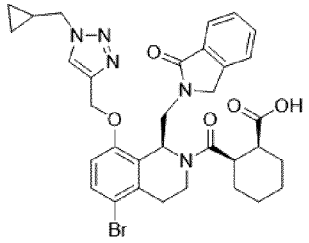
18		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1-Метил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	17	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,63 (bs, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,00 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,61-7,51 (m, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,07 (dd, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,16 (dd, 1H), 4,03 (d, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,80-3,66 (m, 1H), 3,56 (dd, 1H), 3,42-3,20 (m, 1H), 2,95-2,76 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,32-1,17 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,58 (m, 1H), 0,06 (m, 1H).	Способ 3: 4,15 минуты, 594,5 $[M+H]^+$
19		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(((*S*)-1-Ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	15	(400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,65 (bs, 1H), 7,64-7,50 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 6,96 (d, 0,5H), 6,93 (d, 0,5H), 5,95 (m, 1H), 5,19 (m, 0,5H), 5,09 (m, 0,5H), 4,67 (m, 1H), 4,31 (d, 0,5H), 4,25 (d, 0,5H), 4,19 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,86 (dd, 0,5H), 3,80-3,58 (m, 4H), 3,52-3,37 (m, 1,5H), 3,37-3,26 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,06	Способ 3: 4,02 минуты, 638,3 $[M+H]^+$

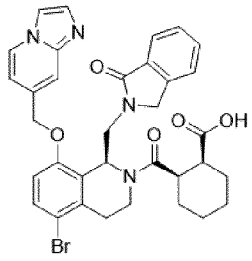
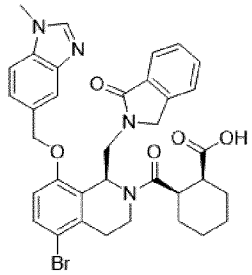
				(s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,47 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,10 (m, 1H).	
20		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-(((*S*)-1-(2-метилтиазол-5-карбонил)-пирролидин-3-ил)окси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	15	(400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,63 (bs, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,64-7,51 (m, 3H), 7,50-7,39 (m, 2H), 7,00 (m, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,25 (m, 0,5H), 5,17 (m, 0,5H), 4,62 (d, 0,5H), 4,55 (d, 0,5H), 4,31-3,82 (m, 6H), 3,81-3,64 (m, 2H), 3,50-3,17 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,77-2,58 (m, 4H), 2,42 (m, 1H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,33-1,14 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,07 (m, 1H).	Способ 3: 4,17 минуты, 721,3 $[M+H]^+$
21		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-(((*S*)-1-(5-метилтиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-	15	ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,42 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,87 (m, 1H), 5,90 (dd, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,87-3,63 (m, 4H), 3,60-3,44 (m, 2H), 3,41-3,21 (m, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 2,44-2,34 (m,	Способ 3: 3,68 минуты, 692,9 $[M+H]^+$

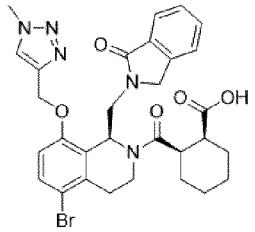
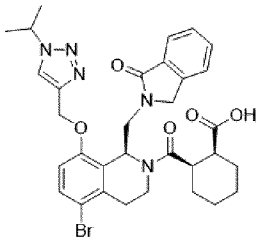
		карбоновая кислота		2H), 2,22 (d, 3H), 2,19 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,34-1,14 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,05 (m, 1H)	
23		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,63 (bs, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,99 (dd, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,43 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,10 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,41-3,21 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,33-1,19 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).	Способ 3: 3,72 минуты, 622,3 $[M+H]^+$
24		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	16, стадия c, 22, стадия d	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,57 (bs, 1H), 7,64-7,53 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,45-5,33 (m, 2H), 4,68 (d, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,63 (dd, 1H), 3,44-3,21 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,76-2,63 (m, 4H), 2,18 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,32-1,18 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,58 (m, 1H), 0,07 (m,	Способ 2: 1,46 минуты, 623,3 $[M+H]^+$

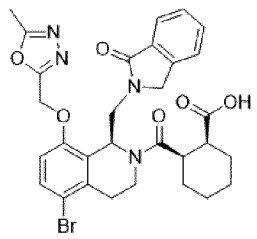
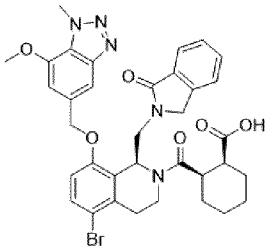
				1H).	
25		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота-2,2,2-трифторуксусная кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,61 (bs, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,65-7,52 (m, 4H), 7,45 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,56 (d, 1H), 4,23-4,08 (m, 2H), 4,00 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,52 (dd, 1H), 3,31 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,35-1,17 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).	Способ 3: 3,36 минуты, 621,3 $[M+H]^+$
26		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	16, стадия c, 22, стадия d	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (s, 1H), 7,64-7,52 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,02 (dd, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,27 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,53 (dd, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,75-2,61 (m, 1H), 2,53-2,47 (m, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,58 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).	Способ 3: 4,71 минуты, 622,2 $[M+H]^+$

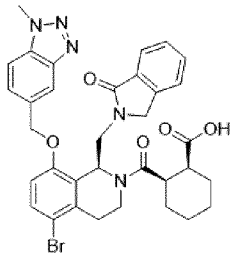
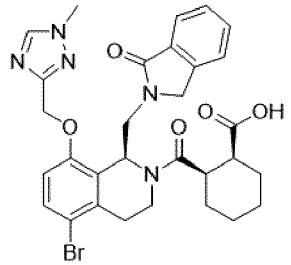
27		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((2-этил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (bs, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,63-7,52 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,98 (dd, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,58-4,46 (m, 3H), 4,16 (dd, 1H), 4,13 (d, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,74 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,44-3,19 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,48 (t, 3H), 1,41 (m, 1H), 1,31-1,18 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).	Способ 3: 4,68 минуты, 636,3 $[M+H]^+$
28		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((5-метилтиазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (bs, 1H), 7,65-7,53 (m, 5H), 7,45 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 5,51 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,29 (d, 1H), 4,22 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,53 (d, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,25 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,54 (m, 1H), 0,06 (m, 1H).	Способ 3: 4,75 минуты, 638,1 $[M+H]^+$.

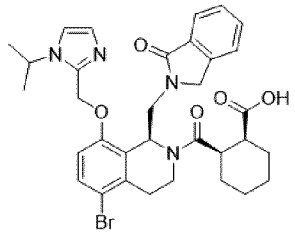
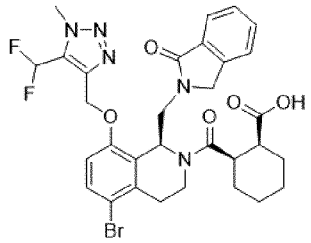
30		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(пиридазин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 9,31 (dd, 1H), 8,03 (dd, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,65-7,51 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,08 (dd, 1H), 5,56 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 4,57 (d, 1H), 4,29-4,11 (m, 2H), 4,01 (dd, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,34-1,16 (m, 2H), 0,91 (m, 1H), 0,57 (m, 1H), 0,06 (m, 1H).	Способ 3: 4,03 минуты, 619,4 $[M+H]^+$.
31		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((1-(циклопропилметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,79 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,48 (td, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,14 (dd, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,33 (dd, 1H), 4,26 (d, 2H), 4,12 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 3,09-2,91 (m, 2H), 2,79 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,64-1,14 (m, 6H), 1,12-0,81 (m, 2H), 0,72 (m, 2H), 0,46 (m, 2H).	Способ 3: 4,54 минуты, 662,5 $[M+H]^+$.

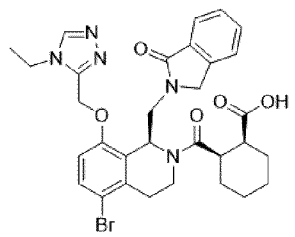
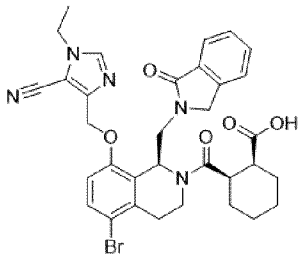
32		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-7-илметокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,73 (bs, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66-7,51 (m, 4H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,60 (d, 1H), 4,29-4,13 (m, 2H), 4,01 (dd, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,58 (dd, 1H), 3,48-3,18 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).	Способ 3: 3,40 минуты, 657,2 $[M+H]^+$.
33		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,70 (bs, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60-7,50 (m, 4H), 7,42 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,44 (d, 1H), 4,19 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,45-3,20 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).	Способ 3: 3,60минуты, 671,5 $[M+H]^+$.

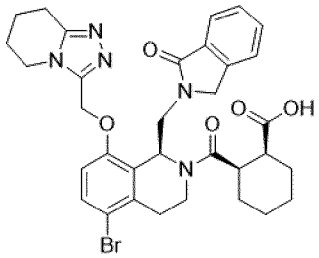
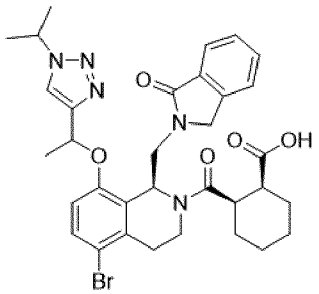
34		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,64-7,51 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,35-5,22 (m, 2H), 4,54 (d, 1H), 4,21-4,05 (m, 5H), 3,99 (dd, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,43-3,23 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,33-1,17 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).	Способ 3: 4,08 минуты, 622,4 $[M+H]^+$.
35		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,32-5,21 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,39-3,24 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 7H), 1,44 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,09 (m, 1H)	Способ 3: 4,42 минуты, 650,4 $[M+H]^+$

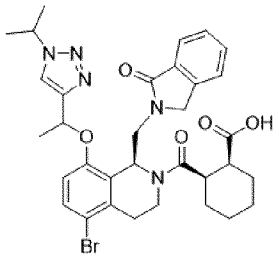
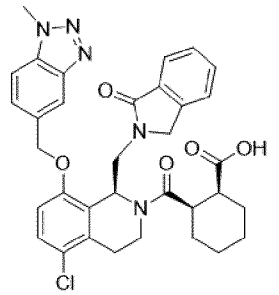
36		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (bs, 1H), 7,64-7,54 (m, 4H), 7,45 (td, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,04 (dd, 1H), 5,55 (d, 1H), 5,49 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,33 (d, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,55 (dd, 1H), 3,44-3,21 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,20 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,08 (m, 1H)	Способ 3: 4,13 минуты, 623,3 $[M+H]^+$.
37		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((7-метокси-1-метил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (bs, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,61-7,51 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 4,43 (s, 3H), 4,21 (dd, 1H), 4,09-3,95 (m, 5H), 3,77 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,44-3,19 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,76-2,61 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,10 (m, 1H).	Способ 3: 4,72 минуты, 702,5 $[M+H]^+$.

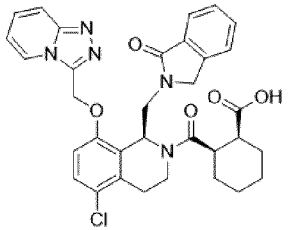
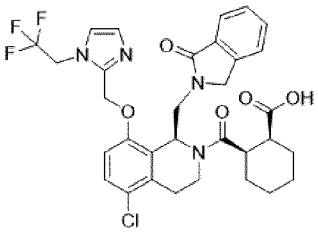
38		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((1-метил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,64 (bs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,62-7,51 (m, 3H), 7,46-7,36 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,47 (d, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,20 (dd, 1H), 4,06-3,94 (m, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,46-3,18 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,32-1,17 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).	Способ 3: 4,52 минуты, 672,5 $[M+H]^+$.
39		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((1-метил-1*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,62-7,55 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,30-5,16 (m, 2H), 4,61 (d, 1H), 4,26 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,73 (m, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,42-3,22 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,33-1,17 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).	Способ 3: 4,03минуты, 622,2 $[M+H]^+$.

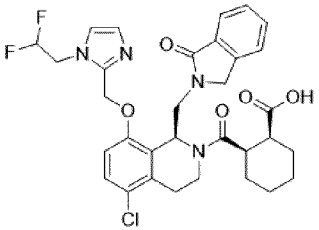
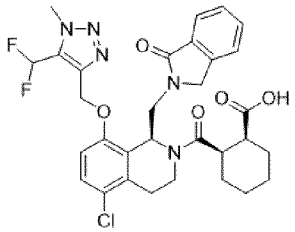
40		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((1-изопропил-1*H*-имидазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (bs, 1H), 7,62-7,51 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,71 (m, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,17 (dd, 1H), 4,04-3,88 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,42 (dd, 1H), 3,38-3,20 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,73-2,60 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (d, 3H), 1,46-1,37 (m, 4H), 1,32-1,19 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,11 (m, 1H).	Способ 3: 3,62 минуты, 649,2 $[M+H]^+$
41		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,62-7,52 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,43-5,30 (m, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,15 (dd, 1H), 4,06-3,92 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,40-3,22 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,31-1,17 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,57 (m, 1H), 0,06 (m, 1H).	Способ 3: 4,49 минуты, 672,0 $[M+H]^+$

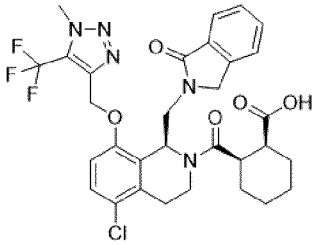
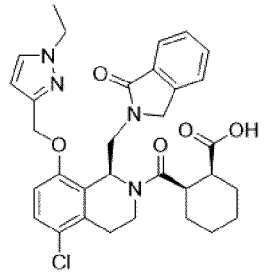
42		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((4-этил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (bs, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,64-7,52 (m, 4H), 7,48-7,40 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,50-5,40 (m, 2H), 4,50 (d, 1H), 4,28-4,12 (m, 3H), 4,06 (d, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,49-1,35 (m, 4H), 1,32-1,19 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,58 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).	Способ 3: 3,82 минуты, 636,1 $[M+H]^+$
43		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-8-((5-циано-1-этил-1*H*-имидазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (bs, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,56 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,59 (d, 1H), 4,28-4,10 (m, 4H), 3,99 (dd, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,41-3,23 (m, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,49-1,35 (m, 4H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,58 (m, 1H), 0,07 (m, 1H).	Способ 3: 4,44 минуты, 660,0 $[M+H]^+$

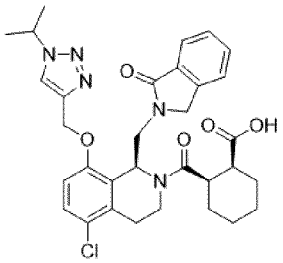
44		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,55 (bs, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,59-7,53 (m, 3H), 7,45 (m, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,99 (dd, 1H), 5,42 (d, 1H), 5,37 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,22-4,05 (m, 4H), 3,99 (dd, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,42-3,16 (m, 1H), 2,97-2,77 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,06-1,76 (m, 5H), 1,55 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,32-1,17 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 0,10 (m, 1H).	Способ 3: 3,75 минуты, 662,0 $[M+H]^+$
46		(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-Бром-8-(1-(1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 1)	45	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,68 (bs, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 3H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 5,75 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 4,68 (d, 1H), 4,25 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,65-3,35 (m, 1H), 3,31 (bm, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 1,78 (d, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 7H), 1,34-1,19 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).	Способ 3: 4,52 минуты, 664,1 $[M+H]^+$

47		(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-Бром-8-(1-(1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 2)	45	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,62 (bs, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 2H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,11 (d, 1H), 5,96 (dd, 1H), 5,76 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 4,20 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,85-3,42 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,78 (d, 3H), 1,60-1,40 (m, 8H), 1,34-1,17 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,61 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).	Способ 3: 4,61 минуты, 664,1 $[M+H]^+$
48		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((1-метил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	12 (из примера 18)	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (bs, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,55 (td, 1H), 7,46-7,36 (m, 3H), 7,14 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,43 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,48 (d, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,21 (dd, 1H), 4,07-3,95 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,49-3,22 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,33-1,17 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,07 (m, 1H).	Способ 3: 4,45 минуты, 628,4 $[M+H]^+$

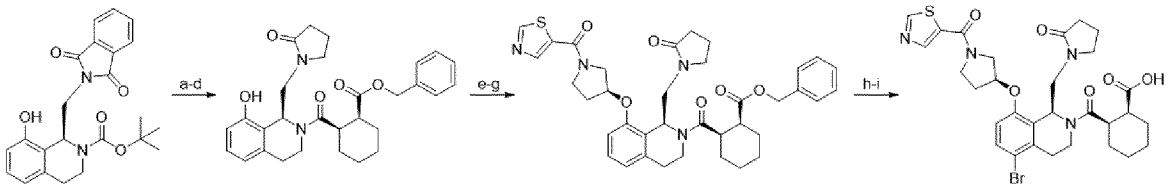
50		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-([1,2,4]Триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 8,81 (dt, 1H), 7,93 (dt, 1H), 7,58-7,49 (m, 3H), 7,47-7,35 (m, 3H), 7,31 (d, 1H), 7,16 (td, 1H), 5,95-5,77 (m, 3H), 4,20 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,55 (d, 1H), 3,39-3,25 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,55-2,45 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,31-1,15 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,06 (m, 1H).	Способ 3: 1,23 минуты, 614 $[M+H]^+$.
51		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-имидазол-2-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 7,63-7,49 (m, 3H), 7,47-7,37 (m, 3H), 7,21 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,36-5,19 (m, 4H), 4,47 (d, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,38-3,25 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,34-1,18 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,64 (m, 1H), 0,12 (m, 1H).	Способ 3: 4,01 минуты, 645 $[M+H]^+$.

52		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((1-(2,2-дифторэтил)-1*H*-имидазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,70 (bs, 1H), 7,64-7,50 (m, 3H), 7,48-7,33 (m, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,42 (m, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,34-5,22 (m, 2H), 4,75 (m, 2H), 4,48 (d, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,06-3,93 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,41-3,22 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (m, 1H), 1,33-1,18 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,63 (m, 1H), 0,11 (m, 1H).	Способ 3: 3,52 минуты, 627,1 $[M+H]^+$.
53		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,47-7,37 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,41-5,31 (m, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,15 (dd, 1H), 4,07-3,92 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,41-3,22 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,54 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,32-1,16 (m, 2H), 0,89 (m, 1H), 0,57 (m, 1H), 0,06 (m, 1H).	Способ 3: 4,44 минуты, 628,0 $[M+H]^+$

54		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 7,63-7,52 (m, 3H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,43 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,28 (d, 3H), 4,17 (dd, 1H), 4,07 (d, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,44 (dd, 1H), 3,39-3,23 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,31-1,16 (m, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,54 (m, 1H), 0,04 (m, 1H).	Способ 3: 4,68 минуты, 646,0 $[M+H]^+$
55		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((1-этил-1*H*-пиразол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (bs, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,64-7,50 (m, 3H), 7,44 (m, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,47 (d, 1H), 5,99 (dd, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,55 (d, 1H), 4,22-4,06 (m, 4H), 4,00 (dd, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,43-3,20 (m, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 1,85 (m, 1H), 1,55 (m, 1H), 1,47-1,32 (m, 4H), 1,32-1,18 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,09 (m, 1H).	Способ 3: 4,52 минуты, 591,1 $[M+H]^+$

57		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	22	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,60 (bs, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,57 (td, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,32-5,20 (m, 2H), 4,91 (m, 1H), 4,52 (d, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,07 (d, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,43-3,23 (m, 1H), 2,88 (dd, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,61-1,50 (m, 7H), 1,45 (m, 1H), 1,33-1,16 (m, 2H), 0,90 (m, 1H), 0,62 (m, 1H), 0,08 (m, 1H).	Способ 3: 4,38 минуты, 606,1 $[M+H]^+$

Пример 63. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00393] **Стадия a.** Раствор промежуточного соединения 11 (3,30 г, 8,10 ммоль) и гидразингидрата (5,4 мл, 110,2 ммоль) в IMS (45 мл) перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали при 0°C, фильтровали и ополаскивали с помощью IMS (10 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением (*S*)-*трет*-бутил-1-(аминометил)-8-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (2,25 г, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,92 минуты, 301,2 $[M+Na]^+$.

[00394] Стадия b. Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (2,25 г, 8,10 ммоль), Et_3N (2,80 мл, 20,2 ммоль) и метил-4-бромбутаноата (CAS: 4897-84-1; 1,61 г, 8,90 ммоль) в DMF (35 мл) нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc (25 мл) и водой (25 мл) и водный раствор дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo.* С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (25-85% EtOAc в гептанах) получали (*S*)-*трет*-бутил-8-гидрокси-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (1,30 г, 46%). LCMS (Способ 4a): 1,84 минуты, 347,2 $[M-H]^-$.

[00395] **Стадия c.** Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (600 мг, 1,70 ммоль) в HCl в диоксане (4 M; 5 мл) перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением (*S*)-1-((8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (0,49 г, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 4): 0,49 минуты, 247,1 $[M+H]^+$.

[00396] **Стадия d.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (490 мг, 1,70 ммоль) и Et_3N (1,20 мл, 8,70 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли по каплям при 0°C в атмосфере аргона раствор промежуточного соединения 26 (490 мг, 1,70 ммоль) в DCM (2 мл). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т., перемешивали в течение 0,5 ч. и разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (6 мл). Органический слой выделяли с помощью картриджа для разделения фаз и концентрировали *in vacuo.* Очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (50-100% EtOAc в гептанах) с получением (1*S*,2*R*)-бензил-2-((*S*)-8-гидрокси-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексанкарбоксилата (579 мг, 69%). LCMS (Способ 4): 0,77 минуты, 491,3 $[M+H]^+$.

[00397] **Стадия e.** (*S*)-*трет*-Бутил 3-(((*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-((бензилокси)карбонил)циклогексанкарбонил)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)окси)-пирролидин-1-карбоксилат (436 мг, 56%) синтезировали из вышеуказанного промежуточного соединения (504 мг, 0,91 ммоль) и (*R*)-*трет*-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (CAS: 103057-44-9; 331 мг, 1,33 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 3, стадия a. LCMS (Способ 4): 0,93 минуты, 660,5 $[M+H]^+$.

[00398] **Стадия f.** (1*S*,2*R*)-Бензил-2-((*S*)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((*S*)-пирролидин-3-илокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексанкарбоксилата гидрохлорид (390 мг, предполагаемое количество) синтезировали из вышеуказанного промежуточного соединения (436 мг, 0,66 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 4, стадия b. LCMS (Способ 4a): 0,80 минуты, 560,3 $[M+H]^+$.

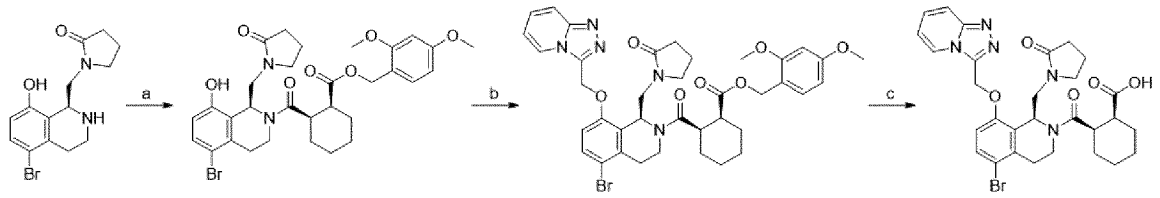
[00399] **Стадия g.** (1*S*,2*R*)-Бензил-2-((*S*)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексанкарбоксилат (316 мг, 72%) синтезировали из вышеуказанного промежуточного соединения (390 мг, 0,65 ммоль) и 2-метилтиазол-5-карбоновой кислоты (CAS: 20485-41-0; 100 мг, 0,78 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 5, стадия a. LCMS (Способ 4a): 0,78 минуты, 671,2 $[M+H]^+$

[00400] **Стадия h.** (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-1-((2-Оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(((*S*)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-карбоновую кислоту (83 мг, 30%) синтезировали из вышеуказанного промежуточного соединения (316 мг, 0,47 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 2, стадия e. LCMS (Способ 4a): 1,10 минуты, 581,3 $[M+H]^+$.

[00401] **Стадия i.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (35 мг, 0,060 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NBS (11 мг, 0,064 ммоль, CAS: 128-08-5) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Добавляли дополнительную часть NBS (6 мг, 0,03 ммоль) и перемешивание продолжали в течение еще 24 ч. Добавляли солевой раствор и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством MDAP (способ 3) получали указанное в заголовке соединение (22 мг, 55%). LCMS (Способ 3) 3,69 минуты, 661,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 11,70 (bs, 1H), 9,26 (m, 1H), 8,46 (s, 0,5H), 8,42 (s, 0,5H), 7,51 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,19 (m, 0,5H), 5,13 (m, 0,5H), 4,25 (dd, 0,5H), 4,08-3,80 (m, 4,5H), 3,75 (m, 0,5H), 3,68-3,50 (m, 2H), 3,50-3,14 (m, 1,5H), 3,04 (m, 1H), 2,95 (dd, 0,5H), 2,88 (dd, 0,5H), 2,83-2,57 (m, 2H), 2,44-1,94 (m, 6H), 1,94-1,59 (m, 5H), 1,58-1,33 (m, 2H), 1,28-0,94 (m, 2H).

Пример 64. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-([1,2,4]Триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-илметокси)-5-бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-

1-карбоновая кислота

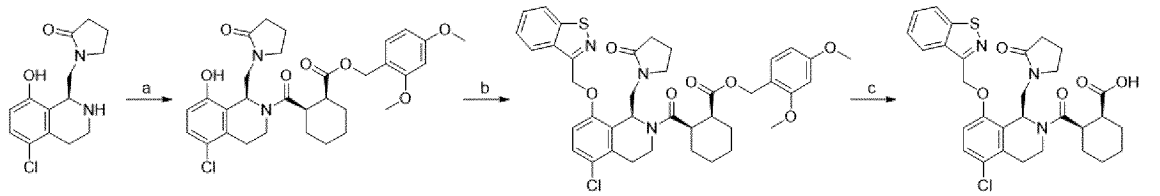


[00402] **Стадия a.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-гидрокси-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (1,097 г, 78%) получали из промежуточного соединения 21 (730 мг, 2,24 ммоль) и промежуточного соединения 28 (872 мг, 2,71 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 80 г силикагеля, 0-100% EtOAc в DCM). LCMS (Способ 2): 1,62 минуты, 651,3 $[M+Na]^+$.

[00403] **Стадия b.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-илметокси)-5-бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (121 мг, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (100 мг, 0,16 ммоль) и (3-(хлорметил)-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридина (из примера 16 стадии b; 40 мг, 0,24 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия b. LCMS (Способ 2): 1,45 минуты, 759 $[M+H]^+$.

[00404] **Стадия c.** Указанное в заголовке соединение (14 мг, 14%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (121 мг, 0,16 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия e. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 1). LCMS (Способ 3): 3,42 минуты, 610,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,70 (bs, 1H), 8,71 (dt, 1H), 7,87 (dt, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,12 (td, 1H), 5,91-5,69 (m, 3H), 3,94 (dd, 1H), 3,81 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,41-3,23 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,73-2,61 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 2H), 2,21-2,01 (m, 2H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,76-1,54 (m, 5H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,28-0,95 (m, 2H).

Пример 68. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(Бензо[*d*]изотиазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



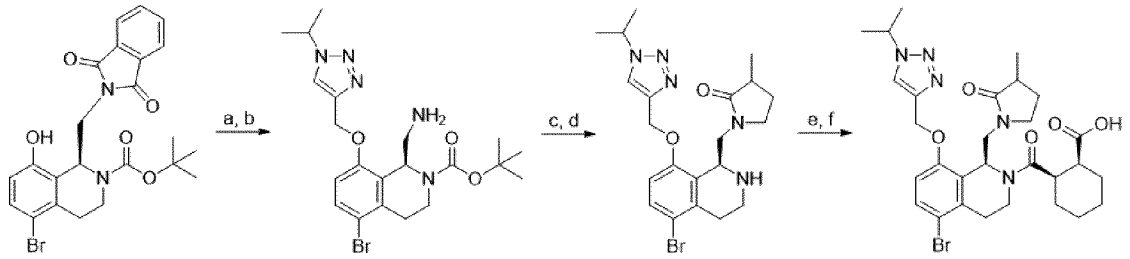
[00405] **Стадия a.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (169 мг, 54%) получали из промежуточного соединения 28 (180 мг, 0,56 ммоль) и промежуточного соединения 24 (150 мг, 0,53 ммоль) с применением способа, описанного

для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash Rf 200™ (колонка с 25 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM), затем растирали с MeCN-диэтиловым эфиром. LCMS (Способ 2): 1,57 минуты, 607,4 $[M+Na]^+$.

[00406] **Стадия b.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(бензо[d]изотиазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-циклогексан-1-карбоксилат (100 мг, 100%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (81 мг, 0,14 ммоль) и 3-(бромметил)-1,2-бензотиазола (47 мг, 0,21 ммоль, CAS: 59057-83-9) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия b. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 20-100% EtOAc в циклогексане). LCMS (Способ 2): 1,79 минуты, 754,3 $[M+Na]^+$.

[00407] **Стадия c.** Указанное в заголовке соединение (48 мг, 62%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (98 мг, 0,13 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия e. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 1). LCMS (Способ 3): 4,71 минуты, 582,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,70 (bs, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,28 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,83 (dd, 1H), 5,68 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,40-3,21 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,20-2,01 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 5H), 1,49 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,27-0,97 (m, 2H).

Пример 73. (1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-Бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 1) и пример 74. (1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-Бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 2)



[00408] **Стадия a.** *трет*-Бутил-(*S*)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (1,02 г, 81%) синтезировали из промежуточного соединения 8 (1,0 г, 2,05 ммоль) и (1-изопропилтриазол-4-ил)метанола (377 мг, 2,67 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 3, стадия a. LCMS (Способ 2): 1,74минуты, 610,2 $[M+H]^+$.

[00409] **Стадия b.** *трет*-Бутил-(*S*)-1-(аминометил)-5-бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (462 мг, 51%)

синтезировали из вышеуказанного промежуточного соединения с применением процедуры, подобной описанной для промежуточного соединения 19. LCMS (Способ 2): 1,15 минуты, 480,3 $[M+H]^+$.

[00410] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (20 мг, 0,420 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли метил-4-бром-2-метил-бутаноат (106 мг, 0,540 ммоль; CAS: 58029-83-7) и триэтиламин (0,087 мл, 0,62 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч., охлаждали до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью этилацетата, выделяли, и объединенные органические слои высушивали над MgSO4, фильтровали и концентрировали in vacuo. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонке Puriflash HC/Biotage SNAP с 24 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) получали *трет*-бутил-(1*S*)-5-бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (176 мг, 76%) в виде смеси диастереоизомеров. LCMS (Способ 2): 1,61 минуты, 562,3 $[M+H]^+$.

[00411] **Стадия d.** 1-(((*S*)-5-Бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-3-метилпирролидин-2-он (смесь диастереоизомеров; 1,02 г, 81%) синтезировали из вышеуказанного промежуточного соединения с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия c. LCMS (Способ 2): 0,92 и 0,94 минуты, 462,3 $[M+H]^+$.

[00412] **Стадия e.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (смесь диастереоизомеров; 237 мг, 98%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (145 мг, 0,31 ммоль) и промежуточного соединения 28 (121 мг, 0,38 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. LCMS (Способ 2): 1,64 и 1,67 минуты, 766 $[M+H]^+$.

[00413] **Стадия f.** (1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-Бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-циклогексан-1-карбоновую кислоту (смесь диастереоизомеров; 64 мг, 33%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (237 мг, 0,31 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия e. Неочищенный продукт очищали с помощью MDAP (способ 1). LCMS (Способ 3): 4,20 минуты, 616,1 $[M+H]^+$.

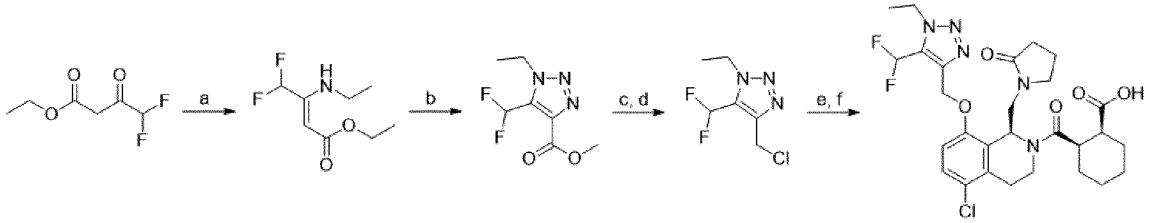
Смесь изомеров выделяли с помощью SFC (YMC Cellulose-SC 35/65 MeOH (0,1% DEA)/CO2, 15 мл/мин., 120 бар, 40°C, система 185 бар, DAD 215 нМ. Преп.: 1,47 мг в 1,5 мл MeOH, 1 флакон, приблизительно 31 мг/мл, инъекции 300 мкл x 6; CT 3,75/0,5 мин. После преп: SFC4 YMC Cellulose-SC 35/65 MeOH (0,1% DEA)/CO2, 0,95 мл/мин., 120 бар, 40°C. Изомеры, наблюдаемые при 2,4 и 3,1 мин. после прогонки. С помощью очистки получали соединение из примера 73 (изомер 1; 13 мг, 20%) и примера 74 (изомер 2; 15 мг,

23%).

[00414] Пример 73: LCMS (Способ 3): 4,19 минуты, 616,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,77 (dd, 1H), 5,25-5,11 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,47-3,19 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H), 2,83-2,60 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,20-1,97 (m, 3H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,57-1,30 (m, 9H), 1,25-1,09 (m, 2H), 0,99 (d, 3H).

[00415] Пример 74. LCMS (Способ 3): 4,20 минуты, 616,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,43 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,82 (dd, 1H), 5,23-5,12 (m, 2H), 4,86 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,50-3,14 (m, 2H), 3,01 (dd, 1H), 2,87-2,63 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 3H), 1,59-1,44 (m, 7H), 1,42-1,10 (m, 4H), 0,97 (d, 3H).

Пример 79. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00416] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору этил-4,4-дифтор-3-оксобутаноата (4,01 г, 24,1 ммоль, CAS: 352-24-9) и AcOH (1,38 мл, 24,1 ммоль) в безводном хлороформе (50 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли по каплям этанамин (2,0 M в THF; 12,1 мл, 24,1 ммоль) с поддержанием температуры < 10°C. Затем полученный в результате раствор нагревали с обратным холодильником в течение 21 ч. Обеспечивали охлаждение смеси до к. т., затем осторожно выливали в насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (80 мл). Смесь разбавляли водой и экстрагировали в EtOAc. Органический слой промывали водным 5% $NaHCO_3$ (30 мл), водой (30 мл), солевым раствором (30 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*Z*)-3-(этиламино)-4,4-дифторбут-2-еноата (4,42 г, 95%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$; смесь таутомеров имина и енамина) δ 7,96 (s, 0,6H), 7,50 (t, 0,4H), 5,99 (t, 0,6H), 4,75 (s, 1,2H), 4,17-4,10 (m, 2H), 3,41-3,33 (m, 1,2H), 3,06 (m, 0,8H), 1,30-1,22 (m, 6H).

[00417] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (0,44 г, 2,27 ммоль) в безводном MeCN (95 мл) в атмосфере аргона при -20°C добавляли DBU (1 мл, 6,8 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора метансульфонилазида (0,82 г, 6,8 ммоль, CAS: 1516-70-7) в безводном MeCN (2 мл) в течение 15 мин. с поддержанием температуры < -19°C. Обеспечивали медленное нагревание полученного в результате раствора до к. т. в течение 2 ч., затем перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между EtOAc (15 мл) и насыщенным водным $KHSO_4$ (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным $KHSO_4$

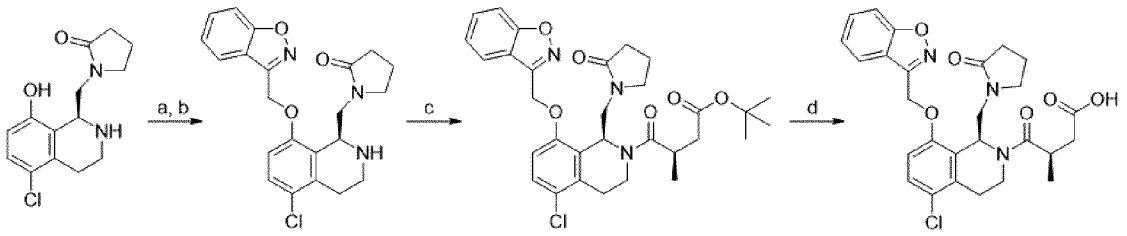
(4×10 мл), водой (10 мл), солевым раствором (10 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf 200 (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-100% EtOAc в изогексане) получали этил-5-(дифторметил)-1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-карбоксилат (0,26 г, 53%). ^{1}H ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$) δ 7,53 (t, 1H), 4,64 (q, 2H), 4,47 (q, 2H), 1,62 (t, 3H), 1,45 (t, 3H).

[00418] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (257 мг, 1,17 ммоль) в EtOH (3 мл) и THF (1,5 мл) в атмосфере аргона добавляли хлорид лития (110 мг, 2,58 ммоль) и борогидрид натрия (98 мг, 2,58 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 22 ч. Смесь разбавляли лимонной кислотой (10% водный раствор; 5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (5×10 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (5-(дифторметил)-1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метанола (205 мг, 98%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$) δ 7,10 (t, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,55 (q, 2H), 2,20 (br s, 1H), 1,59 (t, 3H).

[00419] **Стадия d.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (204 мг, 1,15 ммоль) в хлороформе (5 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям тионилхлорид (0,17 мл, 2,31 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* с получением 4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-этил-1*H*-1,2,3-триазола (235 мг, предполагаемое количество), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$) δ 7,00 (t, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,53 (q, 2H), 1,60 (t, 3H).

[00420] **Стадии e, f.** Указанное в заголовке соединение (29 мг, 35%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (69 мг, 0,35 ммоль) и 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (из примера 68, стадии a; 81 мг, 0,14 ммоль) с применением процедур, подобных описанным для примера 68, стадии b, c. LCMS (Способ 3): 4,13 минуты, 594,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,76 (dd, 1H), 5,38-5,22 (m, 2H), 4,56 (m, 2H), 3,95 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,45-3,20 (m, 2H), 2,93 (dd, 1H), 2,88-2,61 (m, 3H), 2,33 (m, 1H), 2,21-2,04 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,89-1,61 (m, 5H), 1,56-1,34 (m, 5H), 1,15 (m, 2H).

Пример 80. (*R*)-4-((*S*)-8-(Бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метил-4-оксобутановая кислота



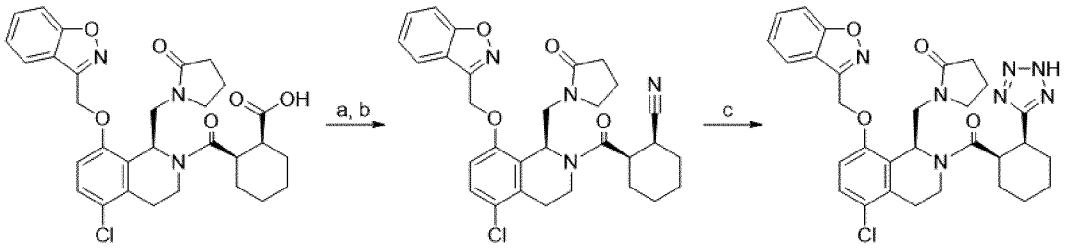
[00421] **Стадия a.** *трет*-Бутил-(*S*)-8-(бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (1,58 г, 64%) получали из промежуточного соединения 23 (1,85 г, 4,86 ммоль) и 3-(бромметил)-1,2-бензоксазола (1,24 г, 5,83 ммоль, CAS: 37924-85-9) с применением процедуры, подобной описанной для примера 68, стадия b. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 80 г силикагеля, 10-90% EtOAc в изогексане). LCMS (Способ 2): 1,62 минуты, 534,3 $[M+Na]^+$.

[00422] **Стадия b.** (*S*)-1-((8-(Бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорид (1,41 г, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (1,58 г, 3,09 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d, и используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,93 минуты, 412,2 $[M-H]^-$.

[00423] **Стадия c.** *трет*-Бутил (*R*)-4-((*S*)-8-(бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-3-метил-4-оксобутаноат (153 мг, 82%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (144 мг, 0,32 ммоль) и (*R*)-4-(*трет*-бутокси)-2-метил-4-оксобутановой кислоты (79 мг, 0,42 ммоль, CAS: 185836-75-3) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 24 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM). LCMS (Способ 2): 1,56 минуты, 582,4 $[M+H]^+$.

[00424] **Стадия d.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (153 мг, 0,26 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли TFA (0,5 мл, 6,53 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2,5 ч. Растворитель удаляли *in vacuo* и остаток подвергали азеотропной перегонке *in vacuo* с помощью толуола. С помощью очистки посредством препаративной HPLC (способ 1) получали указанное в заголовке соединение (79 мг, 56%). LCMS (Способ 3): 4,04 минуты, 526,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,97 (bs, 1H), 8,04 (dt, 1H), 7,83 (dt, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,42-3,21 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,91-2,71 (m, 2H), 2,62-2,45 (m, 2H), 2,22 (dd, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,64 (m, 2H), 0,93 (d, 3H).

Пример 81. 1-(((*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-(2*H*-Тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-8-(бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-он



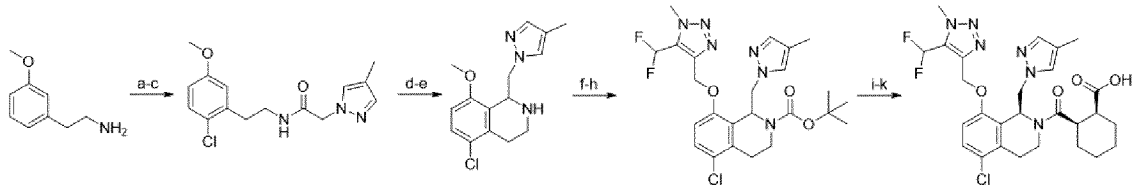
[00425] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору из примера 72 (372 мг, 0,66 ммоль) в DMF (9 мл) добавляли DIPEA (0,57 мл, 3,29 ммоль) и HATU (275 мг, 0,72 ммоль; CAS: 148893-10-1) и реакционную смесь перемешивали при к. т в течение 10 мин. К ней добавляли хлорид аммония (105 мг, 1,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (40 мл) и EtOAc (40 мл), водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2×40 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (40 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка с 25 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM) с получением (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксамида (356 мг, 0,63 ммоль). LCMS (Способ 2): 1,23 минуты, 587,3 $[M+Na]^+$.

[00426] **Стадия b**. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (295 мг, 0,52 ммоль) и имидазола (39 мг, 0,57 ммоль) в пиридине (2 мл), охлажденному до -20°C, в атмосфере аргона добавляли по каплям оксихлорид фосфора (0,12 мл, 1,31 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при -20°C в течение 35 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разделяли между 10% лимонной кислотой (20 мл) и DCM (50 мл). Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (30 мл) и объединенные органические слои промывали с помощью солевого раствора (40 мл), высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка с 4 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM) с получением (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбонитрила (193 мг, 68%). LCMS (Способ 2): 1,38 минуты, 547,3 $[M+H]^+$.

[00427] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (61 мг, 0,11 ммоль) в *м*-ксилоле (3 мл) в реакционной пробирке добавляли азидотри-*н*-бутилолово(IV) (0,15 мл, 0,56 ммоль; CAS: 17846-68-3). Пробирку герметизировали и смесь нагревали при 140°C в течение 19 ч. Дополнительно добавляли азидотри-*н*-бутилолово(IV) (0,09 мл, 0,33 ммоль) и смесь нагревали при 140°C в течение еще 23 ч. Реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и неочищенный продукт экстрагировали в DCM (2×20 мл). Объединенные органические вещества высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка Puriflash HC с 4 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM) с последующей очисткой с помощью препаративной HPLC (способ 3) получали указанное в заголовке соединение (43 мг, 65%). LCMS (Способ 12): 2,96 минуты, 590,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,98 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,44-7,38 (m, 2H), 7,16 (d, 1H), 5,77-5,62 (m, 2H), 5,57 (d, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,83

(dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,15 (m, 2H), 2,97-2,70 (m, 3H), 2,60-2,42 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,02-1,76 (m, 4H), 1,69-1,54 (m, 3H), 1,48 (m, 1H), 1,43-1,32 (m, 2H).

Пример 84. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00428] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору 2-(3-метоксифенил)этан-1-амина (5,0 г, 33,1 ммоль, CAS: 2039-67-0) в уксусной кислоте (50 мл) при к. т. добавляли по каплям сульфурилхлорид (4,0 мл, 49,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, остаток разбавляли с помощью $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл) и высушивали (Na_2SO_4). Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC/Biotage SNAP с 40 г силикагеля, 0-100% метанольный аммиак в DCM (2 M; 20:1) в DCM) с получением 2-(2-хлор-5-метоксифенил)этан-1-амина (3,83 г, 62%). LCMS (Способ 2): 0,74 минуты, 168,9 $[M+H]^+$.

[00429] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (3,79 г, 20,4 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C добавляли по каплям триэтиламин (5,7 мл, 40,8 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (1,63 мл, 20,4 ммоль CAS: 79-04-9) и смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл), экстрагировали с помощью DCM (100 мл), и органические слои высушивали над $MgSO_4$, и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Biotage Companion (картридж Puriflash 220 г, 0-70% EtOAc в циклогексане) получали 2-хлор-*N*-(2-хлор-5-метоксифенэтил)ацетамид (2,66 г, 50%). LCMS (Способ 2): 1,26 минуты, 261,9 $[M+H]^+$.

[00430] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (2,66 г, 10,2 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли 4-метил-1*H*-пиразол (0,78 мл, 10,2 ммоль, CAS: 7554-65-6) и карбонат цезия (16,5 г, 50,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой (50 мл), и экстрагировали с помощью EtOAc (3×50 мл), и объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC/Biotage SNAP с 120 г силикагеля, 0-80% EtOAc в изогексане) получали *N*-(2-хлор-5-метоксифенэтил)-2-(4-метил-1*H*-пиразол-1-ил)ацетамид (1,59 г, 51%). LCMS (Способ 2): 1,39 минуты, 307,9 $[M+H]^+$.

[00431] **Стадия d.** 5-Хлор-8-метокси-1-((4-метил-1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-изохинолин (1,37 г, 94%) получали из вышеуказанного промежуточного

соединения (1,55 г, 5,04 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для промежуточного соединения 4. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,87 минуты, 289,9 $[M+H]^+$

[00432] **Стадия e.** 5-Хлор-8-метокси-1-((4-метил-1*H*-пиразол-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (1,03 г, 74%; смесь с 5-хлор-8-метокси-1-((4-метил-1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбальдегидом) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (1,37 г, 4,73 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для промежуточного соединения 5. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (колонка с 80 г силикагеля, 0-100% метанольный аммиак в DCM (2 M; 20:1) в DCM). LCMS (Способ 2): 0,92 минуты, 291,9 $[M+H]^+$.

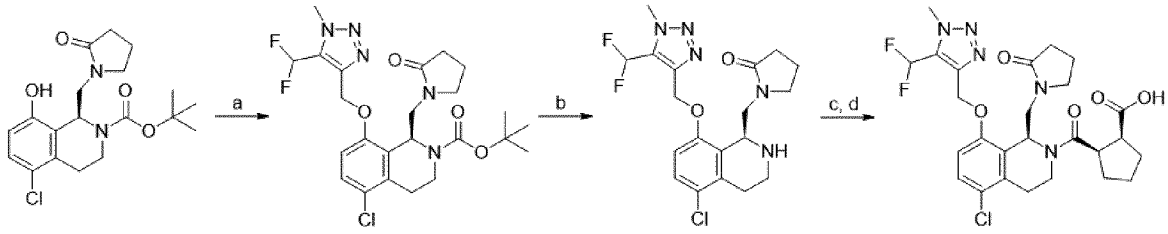
[00433] **Стадия f.** 5-Хлор-1-((4-метил-1*H*-пиразол-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ол (1,01 г, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (1,03 г, 3,52 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для промежуточного соединения 10. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,83 минуты, 277,9 $[M-H]^-$

[00434] **Стадия g.** *трет*-Бутил-5-хлор-8-гидрокси-1-((4-метил-1*H*-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (316 мг, 37%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (627 мг, 2,26 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (493 мг, 2,26 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для промежуточного соединения 8. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка Puriflash HC/Biotage SNAP с 25 г силикагеля, 0-100% EtOAc в DCM). LCMS (Способ 2): 1,53 минуты, 376,1 $[M-H]^-$.

[00435] **Стадии h-j**. 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-(5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((4-метил-1*H*-пиразол-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (276 мг, смесь диастереоизомеров) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (316 мг, 0,84 ммоль), 4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метилтриазола (190 мг, 1,05 ммоль, CAS: 2138555-23-2) и промежуточного соединения 27 (221 мг, 0,50 ммоль) с применением процедур, подобных описанным для примера 11, стадии b, c, d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Biotage Companion™ (колонка с 12 г силикагеля, 0-60% EtOAc в DCM). LCMS (Способ 2): 1,64 и 1,68 минуты, 727,2 $[M+H]^+$.

[00436] **Стадия k.** Указанное в заголовке соединение (30 мг, 13%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (276 мг, 0,38 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия e. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 1), с последующим SFC (способ 1). LCMS (Способ 3): 4,65 минуты, 577,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,63 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,08 (m, 2H), 5,91 (dd, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,37 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,52-3,18 (m, 1H), 2,80-2,63 (m, 2H), 2,23 (m, 1H), 2,06-1,87 (m, 4H), 1,70-1,51 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,23 (m, 1H), 1,09 (m, 1H), 0,77 (m, 1H).

Пример 86. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота



[00437] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 23 (2,6 г, 6,83 ммоль) в DMF (59 мл) добавляли 4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метилтриазол (1,29 г, 7,09 ммоль, CAS: 2138555-23-2) и карбонат цезия (8,01 г, 24,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при к. т. в течение 19 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали с помощью EtOAc (20 мл), и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между EtOAc и водой, органические слои промывали с помощью солевого раствора, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 80 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,63 г). Остаток карбоната цезия разделяли между DCM/H_2O и водный слой экстрагировали с помощью DCM, объединенные органические слои высушивали над Mg_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo с получением другой порции указанного в заголовке соединения (2,35 г). Партии объединяли с получением *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (2,98 г, 83%). LCMS (Способ 2): 1,42 минуты, 548,3 $[M+Na]^+$.

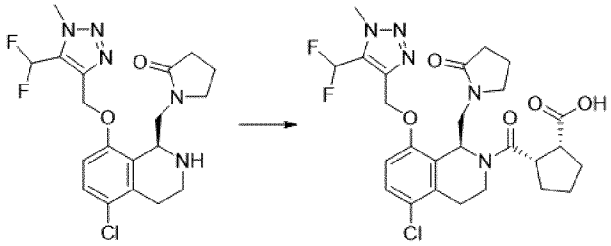
[00438] **Стадия b.** (*S*)-1-((5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорид (2,46 г, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (2,35 г, 4,47 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d, и использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,80 минуты, 426,2 $[M+H]^+$.

[00439] **Стадия c.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклопентан-1-карбоксилат (155 мг, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (100 мг, 0,22 ммоль) и промежуточного соединения 31 (67 мг, 0,22 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d, и использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 1,46 минуты, 738,3 $[M+Na]^+$.

[00440] **Стадия d.** (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-

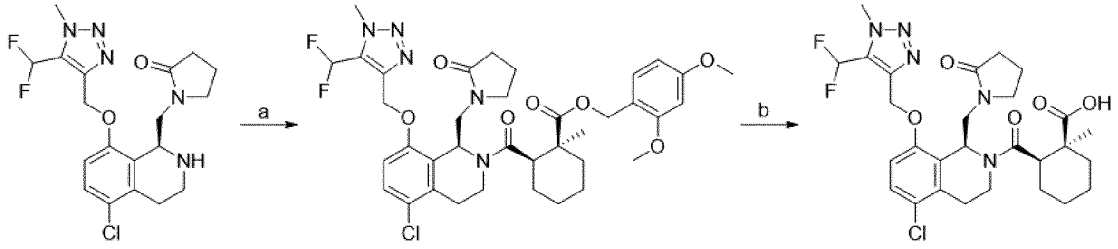
2-карбонил)-циклопентан-1-карбоновую кислоту (33 мг, 27%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (155 мг, 0,22 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 22, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной хиральной SFC (способ 3). LCMS (Способ 3): 3,73 минуты, 566,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 7,75-7,43 (m, 1H), 7,39 (d, 0,8H), 7,31 (d, 0,2H), 7,15 (d, 0,8H), 7,08 (d, 0,2H), 5,72 (dd, 0,8H), 5,39-5,20 (m, 2H), 5,15 (dd, 0,2H), 4,38 (m, 0,2H), 4,21-4,14 (m, 3H), 4,12-3,95 (m, 1H), 3,84 (dd, 0,8H), 3,77-2,40 (m, 8H), 2,36-1,36 (m, 10H).

Пример 87. (1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклопентан-1-карбоновая кислота



[00441] К раствору (*S*)-1-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (из примера 86, стадии b; 0,10 г, 0,22 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли триэтиламин (0,12 мл, 0,87 ммоль) и (3a*R*,6a*S*)-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1,3(3a*H*)-дион (0,03 г, 0,24 ммоль, CAS: 35878-28-5). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между водой и DCM, и водный слой подкисляли разбавленной HCl, и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали и концентрировали *in vacuo*. Часть неочищенного соединения (40 мг) очищали с помощью препаративной HPLC (способ 3) с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 5%) и примера 86 (3 мг, 2%). LCMS: (способ 1) 4,09 мин., 566,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 7,69 (t, 0,3H), 7,57 (t, 0,7H), 7,37 (d, 0,7H), 7,32 (d, 0,3H), 7,18-7,08 (m, 1H), 5,74 (dd, 0,7H), 5,40-5,20 (m, 2,3H), 4,44 (dd, 0,3H), 4,17 (s, 2,1H), 4,16 (s, 0,9H), 4,02 (m, 0,7H), 3,88-3,54 (m, 2H), 3,50-2,40 (m, 7H), 2,37-1,38 (m, 10H).

Пример 91. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

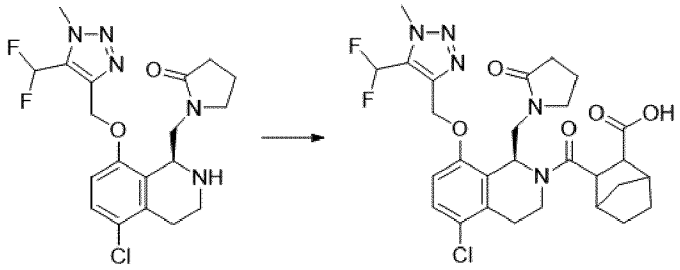


[00442] **Стадия a.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-

1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (136 мг, 60%) получали из (*S*)-1-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (пример 86, стадия b; 131 мг, 0,31 ммоль) и промежуточного соединения 29 (117 мг, 0,34 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-10% MeOH в EtOAc). LCMS (Способ 2): 1,54 минуты, 744,4/746,3 $[M+H]^+$.

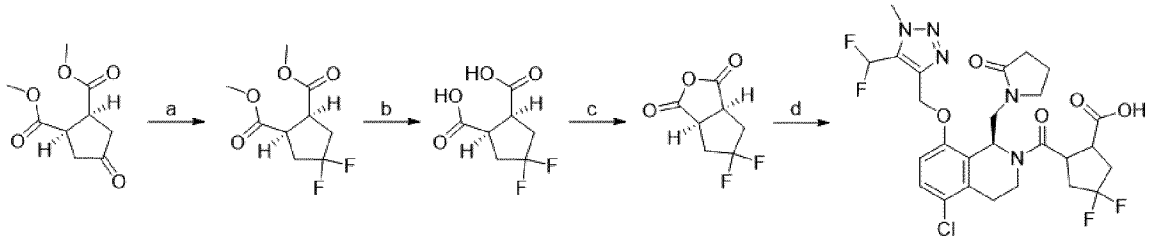
[00443] **Стадия b.** Указанное в заголовке соединение (19 мг, 54%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (130 мг, 0,17 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 22, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 3). LCMS (Способ 3): 4,34 минуты, 594,2 [M+H]+, 616,2 $[M+Na]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,83 (bs, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,77 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,93 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,47-3,15 (m, 1H), 3,00-2,93 (m, 2H), 2,91-2,65 (m, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 2H), 1,68-1,46 (m, 3H), 1,44-1,26 (m, 3H), 1,19 (bm, 1H), 1,08 (s, 3H).

Пример 96. 3-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновая кислота



[00444] Раствор (*S*)-1-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (пример 86, стадия b; 100 мг, 0,22 ммоль) и (3a*R*,4*S*,7*R*,7a*S*)-гексагидро-4,7-метаноизобензофуран-1,3-диона (35,9 мг, 0,22 ммоль, CAS: 14166-28-0) в DIPEA (0,08 мл, 0,43 ммоль) и THF (2 мл) перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM (x 2). Объединенные органические слои высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством препаративной HPLC (способ 3), затем колоночной флеш-хроматографии на Puriflash (4 г, 0-75% метанольный аммиак в DCM) и препаративной HPLC (способ 7; 5-20% MeCN в воде (0,1% NH_4OH)) получали указанное в заголовке соединение (5 мг, 3%, смесь диастереоизомеров). LCMS (Способ 3) 4,06 минуты, 592,3 $[M+H]^+$.

Пример 101. 2-((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4,4-дифторциклопентан-1-карбоновая кислота



[00445] **Стадия a.** К раствору диметилового сложного эфира 4-оксоциклопентан-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (0,5 г, 2,31 ммоль, CAS: 28269-02-5) в безводном DCM (20 мл) добавляли DAST (0,76 мл, 5,78 ммоль, CAS: 38078-09-0) и реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. Добавляли дополнительную часть DAST (0,76 мл, 5,78 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение еще 48 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., и выливали в воду, и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой высушивали над ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo* с получением диметил-4,4-дифторциклопентан-цис-1,2-дикарбоксилата (450 мг, 88%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) 3,70 (s, 6H), 3,28 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,44 (m, 2H).

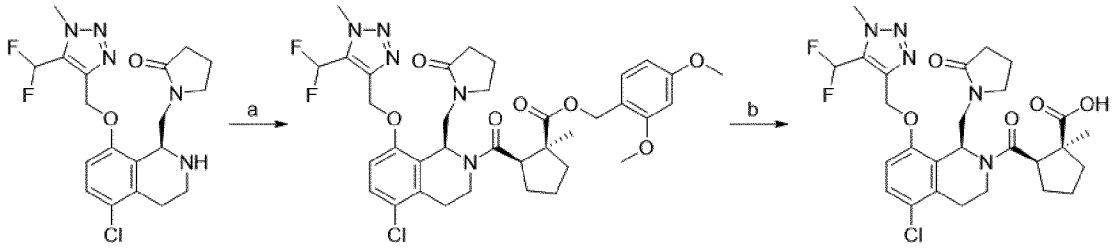
[00446] **Стадия b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (200 мг, 0,9 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0°C добавляли NaOH (108 мг, 2,7 ммоль) и воду (5 мл) и смесь перемешивали в течение 10 мин. при 0°C, затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 18 ч. Смесь концентрировали *in vacuo* с удалением летучего растворителя и остаток охлаждали до 0°C, подкисляли с помощью HCl и концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли 5% MeOH в хлороформе, который затем фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением 4,4-дифторциклопентан-цис-1,2-дикарбоновой кислоты (180 мг, предполагаемое количество), используемой без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 1,13 минуты, 217,1 $[M+Na]^+$.

[00447] **Стадия c.** Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (0,64 мл, 8,96 ммоль) в ацетилхлориде (0,6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель концентрировали *in vacuo* и остаток дважды подвергали азеотропной перегонке *in vacuo* с помощью толуола и высушивали при глубоком вакууме с получением цис-5,5-дифтортетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1,3(3a*H*)-диона (150 мг, 95%), используемого без дополнительной очистки. ^{1}H ЯМР (400 МГц; $CDCl_3$) δ: 3,12-3,33 (m, 2H), 2,22-2,62 (m, 4H).

[00448] **Стадия d.** К раствору (*S*)-1-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (пример 86, стадия b; 150 мг, 0,35 ммоль) в DCM (3,5 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,25 мл, 1,76 ммоль) и вышеуказанное промежуточное соединение (124 мг, 0,7 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем нагревали до к. т. и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между водой (50 мл) и DCM (15 мл) и слои разделяли. Водный слой подкисляли разбавленной HCl и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением неочищенного материала (155 мг). Часть

неочищенного материала (55 мг) очищали с помощью препаративной HPLC (способ 3) с получением указанного в заголовке соединения (4,1 мг, 2%) и альтернативного диастереоизомера (4,3 мг, 2%). LCMS (Способ 3): 4,22 минуты, 602,21 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,79 (dd, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,14 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,53-3,15 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H), 2,94-2,78 (m, 2H), 2,78-2,63 (m, 1H), 2,60-1,95 (m, 6H), 1,88-1,64 (m, 2H).

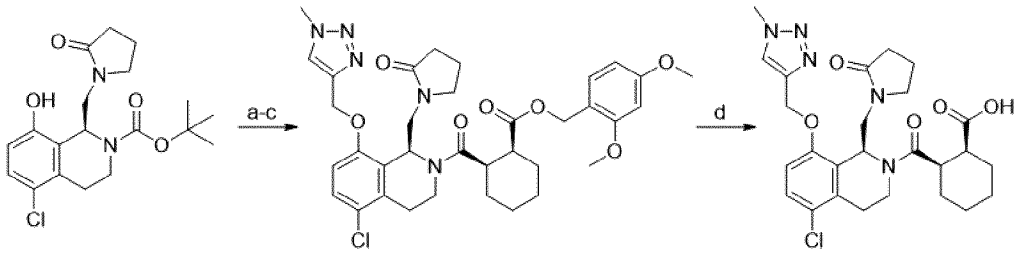
Пример 102. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота



[00449] **Стадия a.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоксилат (136,4 мг, 61%) получали из (*S*)-1-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (пример 86,стадия b; 141 мг, 0,31 ммоль) и промежуточного соединения 32 (98 мг, 0,31 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf200 (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM). LCMS (Способ 2): 1,51 минуты, 730,3 $[M+H]^+$

[00450] **Стадия b.** Указанное в заголовке соединение (12 мг, 7%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (200 мг, 0,27 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия e. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 9). LCMS (Способ 3): 2,69 минуты, 580,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,77 (bs, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,72 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,98 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,10-1,51 (m, 7H), 1,39 (m, 1H), 1,13 (s, 3H).

Пример 104. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00451] **Стадия a.** *трет*-Бутил-(*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (240 мг, 87%) получали из промежуточного соединения 23 (220 мг, 0,58 ммоль) и 4-(хлорметил)-1-метилтриазола гидрохлорида (58 мг, 0,35 ммоль, CAS: 327985-63-7) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия b**.** Добавляли дополнительные части карбоната цезия (355 мг, 1,09 ммоль) и 4-(хлорметил)-1-метилтриазола гидрохлорида (58 мг, 0,35 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 дней. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 1a): 2,84 минуты, 476 $[M+H]^+$.

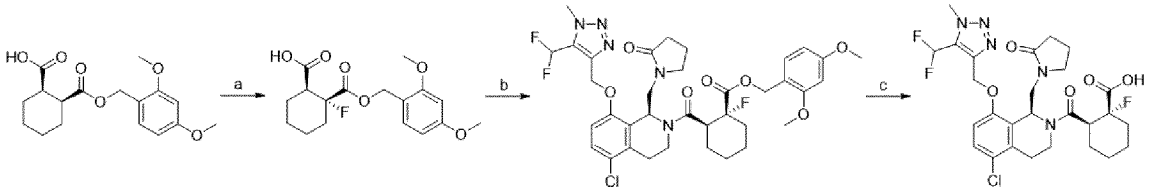
[00452] **Стадия b.** (*S*)-1-((5-Хлор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорид (210 мг, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (240 мг, 0,5 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d, и использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 0,71 минуты, 376,2 $[M+H]^+$.

[00453] **Стадия c.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилат (40 мг, 77%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (110 мг, 0,270 ммоль) и промежуточного соединения 31 (100 мг, 0,32 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash 4100 (колонка с 25 г, 0-2,5% MeOH в DCM). LCMS (Способ 2): 1,42 минуты, 680 $[M+H]^+$.

[00454] **Стадия d.** Указанное в заголовке соединение (30 мг, 27%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (140 мг, 0,21 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 29, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 7; 10-70% MeCN (с 0,1% HCO_2H) в 0,1% водной муравьиной кислоте). LCMS (Способ 1): 3,55 минуты, 528,3 $[M-H]^-$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,73 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,81 (dd, 1H), 5,26-5,15 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,95 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,48-3,13 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,27-1,95 (m, 3H), 1,95-1,62 (m, 5H), 1,50 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,28-1,05 (m, 2H).

Пример 105. (1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбонил)-1-фторциклогексан-1-карбоновая кислота

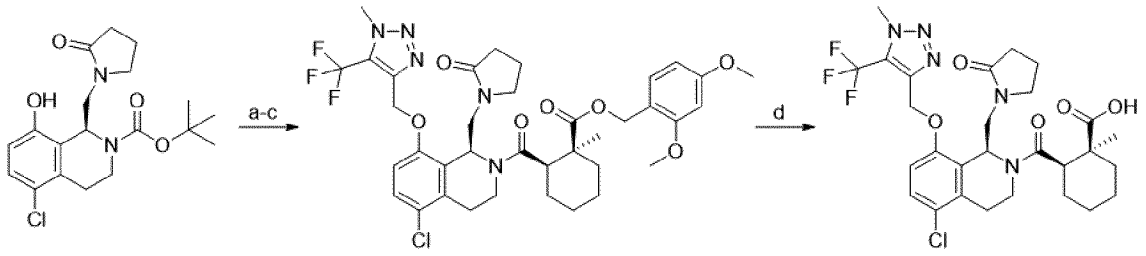


[00455] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 28 (193,4 мг, 0,6 ммоль) в безводном THF (0,5 мл), охлажденному до -55°C в атмосфере аргона, добавляли по каплям раствор диизопропиламида лития (1,0 M в THF/гексанах; 1,5 мл, 1,5 ммоль) в течение 5 мин. Раствор перемешивали при температуре от -45 до -25°C в течение 30 мин., затем обрабатывали по каплям раствором N-фторбензолсульфонимида (567,6 мг, 1,8 ммоль) в безводном THF (2 мл). Обеспечивали медленное нагревание реакционной смеси до 5°C в течение 2 ч., затем гасили с помощью насыщенного водного $NaHCO_3$, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Водный слой подкисляли 10% водной лимонной кислотой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (1*S*,2*R*)-2-(((2,4-диметоксибензил)окси)карбонил)-2-фторциклогексан-1-карбоновой кислоты (204 мг, предполагаемое количество), используемой без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 1,34, 363,2 $[M+Na]^+$.

[00456] **Стадия b.** 2,4-Диметоксибензил-(1*R*,2*S*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-фторциклогексан-1-карбоксилат (130 мг, предполагаемое количество) получали из (*S*)-1-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (пример 86, стадия b; 70 мг, 0,16 ммоль) и вышеуказанного промежуточного соединения (84 мг, 0,25 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d, и использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 2): 1,52 масса/заряд 748,3 $[M+H]^+$.

[00457] **Стадия c.** Указанное в заголовке соединение получали из вышеуказанного промежуточного соединения (176 мг, 0,24 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 29, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 6), затем дополнительно очищали с помощью SFC (способ 3) и высушивали сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (3 мг, 8%). LCMS (Способ 1): 4,00 минуты, масса/заряд 598,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,36-5,22 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,47-3,13 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,90-2,72 (m, 3H), 2,15 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,88-1,70 (bm, 3H), 1,69-1,50 (bm, 3H), 1,49-1,30 (bm, 3H).

Пример 108. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00458] **Стадия a.** *трет*-Бутил-(*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (157 мг, 99%) получали из промежуточного соединения 23 (100 мг, 0,26 ммоль) и 4-(хлорметил)-1-метил-5-(трифторметил)триазола (63 мг, 0,32 ммоль, CAS: 2169203-94-3) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия b. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (4% MeOH в DCM). LCMS (Способ 4): 0,99 минуты, 444,2 $[M\text{-}CO_2{}^tBu+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,23-7,26 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,49-5,53 (m, 1H), 5,26-5,32 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,98-4,16 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,37-3,55 (m, 1H), 3,04-3,18 (m, 2H), 2,71-2,88 (m, 2H), 2,17-2,35 (m, 2H), 1,93-2,06 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

[00459] **Стадия b.** (*S*)-1-((5-Хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорид (143 мг, 97%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (157 мг, 0,26 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d, и использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 4): 0,73 минуты, 444,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,67 (s, 1H), 8,73 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 5,35 (dd, 2H), 4,60 (d, 1H), 4,10-4,22 (m, 4H), 3,93 (dd, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 3,48-3,35 (m, 1H), 2,82-3,12 (m, 4H), 2,12-2,33 (m, 2H), 1,80-1,97 (m, 2H).

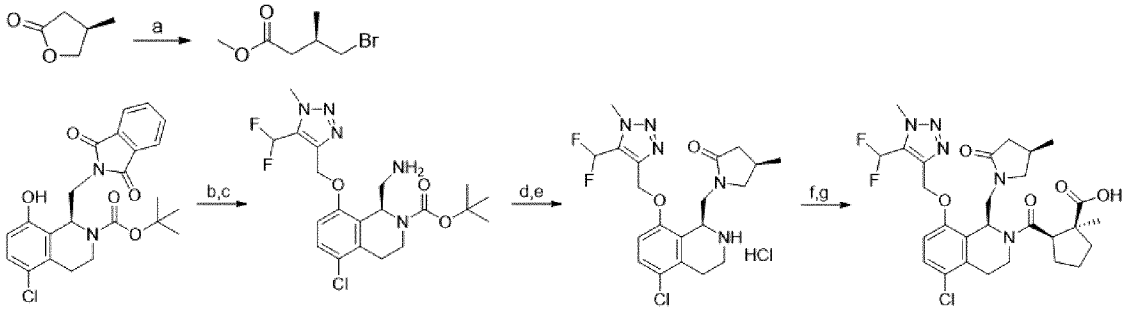
[00460] **Стадия c.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (42 мг, 30%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (86 мг, 0,15 ммоль) и промежуточного соединения 29 (56 мг, 0,17 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии на Biotage Isolera (колонка с 60 г, C18, 30-90% MeCN в буфере карбоната аммония с pH 10). LCMS (Способ 4): 1,06 минуты, 762,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 6,99 (d, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 6,45 (q, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,94 (dd, 1H), 5,22-5,32 (m, 2H), 5,03-5,10 (m, 2H), 4,69 (d, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,04-3,14 (m, 2H), 2,82-2,86 (m, 2H), 2,58 (s, 1H), 2,17-2,36 (m, 4H), 1,91 (t, 2H), 1,63-1,70 (m, 2H), 1,23-1,34 (m, 4H), 1,18 (s, 3H).

[00461] **Стадия c, способ 2.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (5,3 г, 66%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (4,69 г, 10,6 ммоль) и

промежуточного соединения 33 (4,80 г, 10,6 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 143, стадия c.

[00462] **Стадия d.** Указанное в заголовке соединение (24 мг, 84%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (42 мг, 0,05 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 29, стадия b. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии дважды (4% MeOH в DCM). LCMS (Способ 8): 1,35 минуты, 612,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,97 (m, 1H), 5,29 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,11-3,61 (m, 4H), 3,24-2,98 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,56 (d, 1H), 2,46-2,08 (m, 3H), 2,04-1,18 (m, 8H), 1,17-0,87 (m, 4H). Вышеуказанную реакцию повторяли с 4,5 г вышеуказанного промежуточного соединения и с выходом 1,25 г (35%).

Пример 109. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота



[00463] **Стадия a.** Раствор (4*R*)-4-метилтетрагидрофуран-2-она (875 мг, 8,74 ммоль, CAS: 65284-00-6) в бромоводороде (33% в уксусной кислоте; 6,1 мл, 35 ммоль) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до к. т. и добавляли MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между EtOAc и насыщенным водным $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (x2). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением метил-(*R*)-4-бром-3-метилбутаноата (790 мг, 44%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3,64-3,72 (m, 3H), 3,36-3,50 (m, 2H), 2,45-2,69 (m, 1H), 2,19-2,42 (m, 2H), 1,02-1,12 (m, 3H).

[00464] **Стадия b.** *трет*-Бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (2,95 г, 97%) получали из промежуточного соединения 12 (2,2 г, 4,97 ммоль) и 4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метилтриазола (1,07 г, 5,51 ммоль, CAS: 2138555-23-2) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия b, и использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 4): 1,08 минуты, 488,2 $[M-CO_2{}^t\text{Bu}+H]^+$.

[00465] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (2,9 г, 4,74 ммоль) в EtOH (98 мл) добавляли гидразингидрат (1,61 мл, 33,15 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 65°C в течение 18 ч. Суспензию фильтровали и твердое вещество

ополаскивали с помощью ледяного EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток промывали диэтиловым эфиром и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (2,2 г, 93%). LCMS (Способ 4): 0,90 минуты, 458,2 $[M+H]^+$.

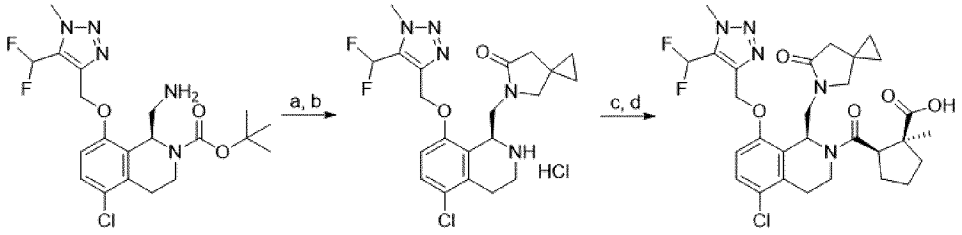
[00466] **Стадия d.** Смесь *трет*-бутил-(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (стадия c; 520 мг, 1,14 ммоль), метил-(*R*)-4-бром-3-метилбутаноата (стадия a; 300 мг, 1,48 ммоль) и триэтиламина (0,24 мл, 1,7 ммоль) в MeCN (10,6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Добавляли дополнительные части метил-(*R*)-4-бром-3-метилбутаноата (100 мг, 0,5 ммоль) и триэтиламина (0,08 мл, 0,57 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в EtOAc. Раствор промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (66% EtOAc в гексанах) получали *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (252 мг, 41%). LCMS (Способ 6a): 0,98 минуты; 537,75 $[M-H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,55 (t, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 5,18-5,33 (m, 3H), 3,70-4,15 (m, 5H), 3,19-3,37 (m, 2H), 2,46-3,06 (m, 4H), 2,21-2,33 (m, 2H), 1,63-1,70 (m, 1H), 0,93-1,39 (m, 12H).

[00467] **Стадия e.** (*R*)-1-(((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-4-метилпирролидин-2-оно гидрохлорид (237 мг, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (252 мг, 0,47 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d. Неочищенный продукт растирали в порошок с диэтиловым эфиром и использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 6a): 0,44 минуты; 439,87 $[M+H]^+$.

[00468] **Стадия f.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоксилат (14 мг, 7%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (119 мг, 0,24 ммоль) и промежуточного соединения 32 (132 мг, 0,29 ммоль, чистота 70%) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Добавляли дополнительные части промежуточного соединения 32 (60 мг, 0,13 ммоль, чистота 70%) и HATU (50 мг, 0,13 ммоль; CAS: 148893-10-1) и смесь перемешивали в течение еще 4 ч. при к. т. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (колонка C18, 30 г, e20-100% MeCN в буферном растворе 0,1 M NH_4HCO_3 с pH 10), затем дополнительно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (40-66% EtOAc в гептанах). LCMS (Способ 9): 1,01 минуты, 744,4 $[M+H]^+$.

[00469] **Стадия g.** Указанное в заголовке соединение (2,5 мг, 21%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (14 мг, 0,02 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия e. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (10-45% MeCN в 0,1% муравьиной кислоте в воде), затем растирали с диэтиловым эфиром. LCMS (Способ 10a): 2,74 минуты, 594,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,42 (bs, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,69 (m, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,97 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,37-3,19 (m, 1H), 3,09-2,96 (m, 2H), 2,91-2,79 (m, 3H), 2,75-2,17 (m, 4H), 2,12-1,97 (m, 1H), 1,68-1,59 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,01-0,94 (d, 3H).

Пример 110. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота



[00470] **Стадия a.** Смесь *трет*-бутил-(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (пример 109, стадия c; 320 мг, 0,7 ммоль), триэтиламина (0,15 мл, 1,05 ммоль) и метил 2-(1-(бромметил)циклопропил)ацетата (376 мг, 0,91 ммоль, CAS: 855473-50-6) в MeCN (6,5 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 72 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии (колонка C18, 30 г, 10-80% MeCN в буферном растворе 0,1 M NH_4HCO_3 с pH 10) получали *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (223 мг, 58%). LCMS (Способ 4): 0,97 минуты, 452,2 $[M-CO_2{}^tBu+H]^+$.

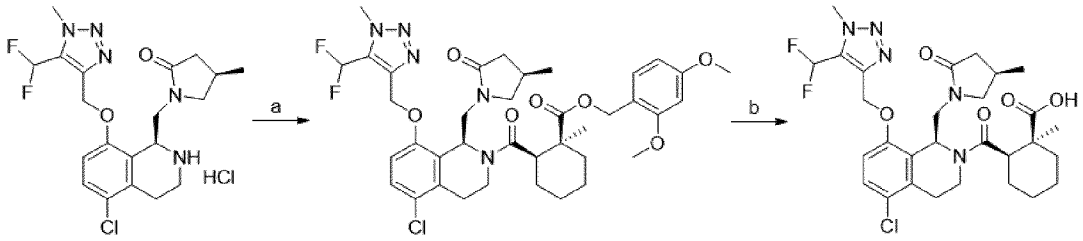
[00471] **Стадия b.** (*S*)-5-((5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорид (198 мг, 99%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (223 мг, 0,4 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d, и использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 4): 0,73 минуты, 452,2 $[M+H]^+$.

[00472] **Стадия c.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоксилат (94 мг, выход 23%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (198 мг, 0,4 ммоль) и промежуточного соединения 32 (220 мг, 0,48 ммоль, чистота 70%) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (колонка Zip sphere с 40 г, 0-80% EtOAc в

гептанах). LCMS (Способ 9): 1,02 минуты, 756,4 $[M+H]^+$.

[00473] **Стадия d.** Указанное в заголовке соединение (16 мг, 21%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (94 мг, 0,12 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 29, стадия b. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (30-60% MeCN в 0,1% муравьиной кислоте в воде). LCMS (Способ 9a): 0,99 минуты, 606,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,42 (bs, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,70 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,09-3,88 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,98-2,77 (m, 2H), 2,67 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 1H), 2,42-2,23 (m, 1H), 2,23-1,96 (m, 3H), 1,64 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 0,63-0,37 (m, 4H).

Пример 111. (1*S*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



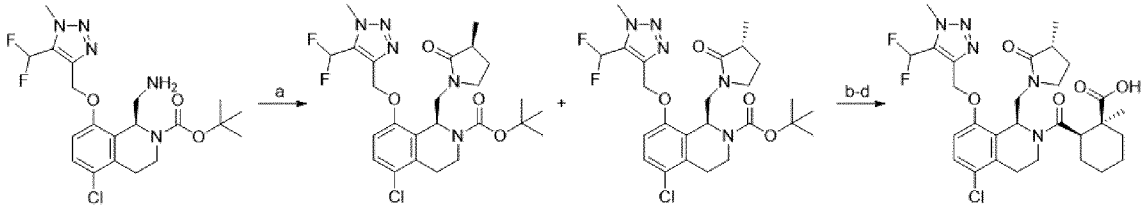
[00474] **Стадия a.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (84 мг, 18%) получали из (*R*)-1-(((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-4-метилпирролидин-2-она гидрохлорида (пример 109, стадия e, 119 мг, 0,24 ммоль) и промежуточного соединения 29 (120,5 мг, 0,29 ммоль, чистота 80%) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Добавляли дополнительные части промежуточного соединения 29 (60 мг, 0,14 ммоль, чистота 80%) и HATU (50 мг, 0,13 ммоль; CAS: 148893-10-1) и смесь перемешивали при к. т. в течение еще 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии (колонка C18, 30 г, 20-75% MeCN в буферном растворе 0,1 M NH_4HCO_3, pH 10), затем дополнительно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (колонка Zip sphere 10 г, 0-80% EtOAc в гептанах). LCMS (Способ 9): 1,06-1,09 минуты, 758,4 $[M+H]^+$.

[00475] **Стадия b.** Указанное в заголовке соединение (4,9 мг, 18%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (82 мг, 0,04 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d**.** Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (способ 5; 60% MeOH в 0,1% муравьиной кислоте в воде). Выделенные фракции концентрировали *in vacuo*, и разделяли между DCM (5 мл) и HCl (2 M водн., 5 мл), и смесь пропускали через разделитель фазы (повторяли еще дважды), и органический слой концентрировали *in vacuo*. LCMS (Способ 9a): 1,04 минуты, 608,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,92 (bs, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,14 (d, 1H),

5,75 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,94 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,03-2,86 (m, 4H), 2,85-2,63 (m, 2H), 2,38-2,13 (m, 3H), 1,75-1,17 (m, 8H), 1,14-1,08 (m, 3H), 0,97 (d, 3H).

[00476] **Стадия b, способ 2.** Указанное в заголовке соединение (641 мг, 48%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (1,65 мг, 1,06 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 135, стадия b. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo,* растирали с MeOH и супернатант концентрировали in vacuo. Затем неочищенный продукт подвергали очистке на Isolera (Biotage C18 SNAP 120 г, 5-30% MeCN в воде, 0,1% аммиак). Фракции, содержащие продукт, объединяли, подвергали высушиванию сублимацией и повторно очищали на Isolera (Silicycle Silica SiliaPrep 120 г, 0-4% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (391 мг, 30%). LCMS (Способ 13): 2,48 минуты, 608,1 $[M+H]^+$.

Пример 112. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00477] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (пример 109, стадия c; 1,04 г, 2,27 ммоль) и метил-4-бром-2-метилбутаноата (0,71 г, 3,63 ммоль, CAS: 58029-83-7) в MeCN (45 мл) добавляли триэтиламин (0,6 мл, 4,32 ммоль). Раствор нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток растворяли в EtOAc. Раствор промывали водой и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (66% EtOAc в гептанах) с последующей очисткой с помощью хиральной колоночной флеш-хроматографии (Chiralpak IC, 15% EtOH в гептанах и 0,1% диэтиламин) получали *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*S*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (200 мг, 16%) и *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (218 мг, 18%).

трет-Бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*S*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,15 (m, 1H), 7,02-6,89 (m, 2H), 5,49-5,22 (m, 3H), 4,19-4,08 (m, 4H), 3,91 (dd, 1H), 3,63-3,35 (m, 3H), 3,21-2,68 (m, 4H), 2,40 (q, 1H), 2,18-2,10 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,18-1,14 (m, 3H).

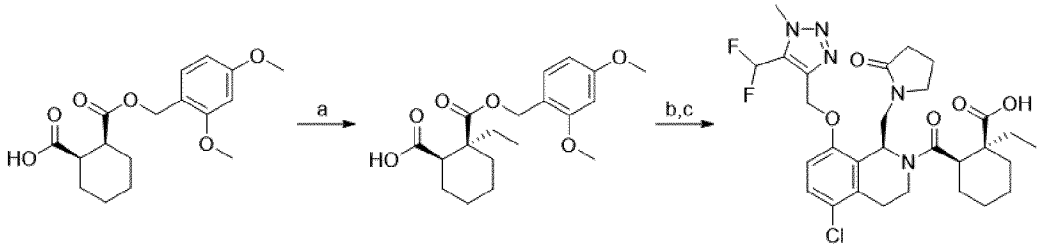
трет-Бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат: ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,15 (m, 1H), 7,02-6,89 (m, 2H), 5,49-5,22 (m, 3H), 4,19-3,91 (m, 5H), 3,70-3,45 (m, 3H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,86-2,71 (m, 2H), 2,36-2,16 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,20-1,14 (m, 3H).

[00478] **Стадия b.** (*R*)-1-(((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-3-метилпирролидин-2-она гидрохлорид (188 мг, 92%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (218 мг, 0,4 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d, и использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 6): 0,63 минуты, 439,8 $[M+H]^+$.

[00479] **Стадия c.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (91 мг, 23%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (94 мг, 0,2 ммоль) и промежуточного соединения 29 (122 мг, 0,25 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (2-4% MeOH в DCM). LCMS (Способ 6b): 2,86 минуты, 757,7 $[M-H]^-$.

[00480] **Стадия d.** Указанное в заголовке соединение (15,4 мг, 56%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (91 мг, 0,04 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 29, стадия b. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (2% MeOH в DCM). LCMS (Способ 10): 2,50 минуты, 608,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,31 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,10-3,92 (m, 2H), 3,90-3,80 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,11-2,98 (m, 2H), 2,81-2,69 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,28-2,10 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,68-1,19 (m, 5H), 1,13-1,08 (m, 6H), 1,01 (m, 1H).

Пример 117. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-этилциклогексан-1-карбоновая кислота

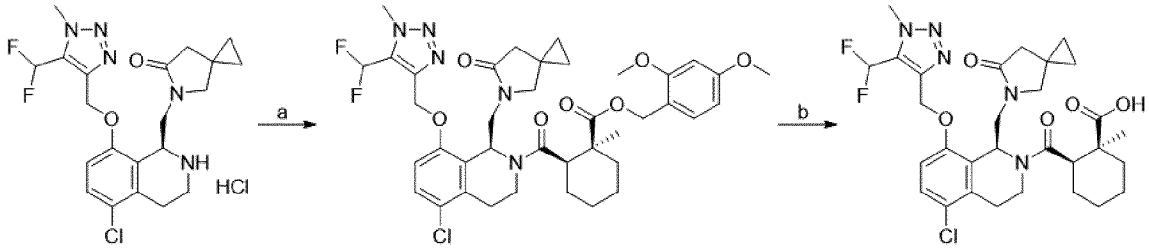


[00481] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 28 (400 мг, 1,24 ммоль) в THF (10 мл) при -30°C в атмосфере аргона добавляли LDA (2 M в

THF, гептане, этилбензоле) (1,61 мл, 3,23 ммоль) в течение 5 мин. Полученный в результате раствор перемешивали в течение 0,5 ч. и обеспечивали нагревание до -20°C. К этому раствору добавляли йодэтан (0,3 мл, 3,72 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали в течение 2 ч. с поддержанием внутренней температуры при 10°C. Раствор перемешивали в течение еще 1 ч., разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь разделяли между EtOAc и водой и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (1R,2S)-2-(((2,4-диметоксибензил)окси)карбонил)-2-этилциклогексан-1-карбоновой кислоты (300 мг, чистота 69%, ~70%), используемой без дополнительной очистки. LCMS (Способ 15): 1,65 минуты, масса/заряд 373,1 $[M+Na]^+$.

[00482] **Стадии b-c.** Указанное в заголовке соединение (25 мг, 13%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (148 мг, 0,42 ммоль) с применением процедур, подобных описанным для примера 91, стадии a, b. LCMS (Способ 3): 4,52 минуты, 606,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,93 (bs, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,78 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 3,95 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,41-3,26 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,92-2,77 (m, 2H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,33-2,10 (m, 2H), 2,04-1,93 (m, 1H), 1,92-1,60 (m, 4H), 1,55-1,35 (m, 5H), 1,33-1,05 (m, 2H), 0,72 (t, 3H).

Пример 123. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00483] **Стадия a.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (501 мг, 20%) получали из (*S*)-5-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорида (1,92 г, 3,26 ммоль; пример 110, стадия b) и промежуточного соединения 29 (1,65 г, 5,00 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия d. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Biotage Isolera (колонка 45 г, 0-4% MeOH в DCM) с последующей дополнительной очисткой (колонка 60 г, 20-80% 0,1% муравьиная кислота в MeCN). LCMS (Способ 9a): 2,85 минуты, 770,3 $[M+H]^+$. С помощью данной очистки также непосредственно получали соединение из примера 123 (155 мг, 7%).

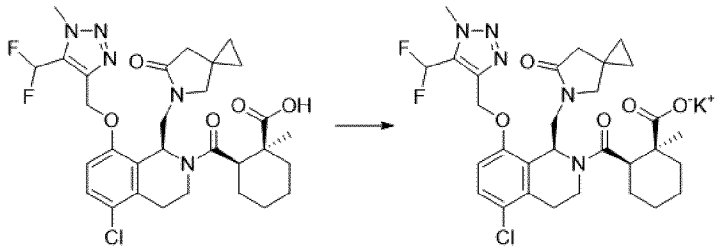
[00484] **Стадия a, способ 2.** Смесь (*S*)-5-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-

1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорида (12,4 г, 25,4 ммоль; пример 110, стадия b), промежуточного соединения 33 (17,3 г, 38,1 ммоль) и DIPEA (8,85 мл, 50,8 ммоль) в DMF (30 мл) перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 6 дней. Смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC 330 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM) с последующей еще одной очисткой на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC 330 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (14,7 г, 75%). LCMS (Способ 15): 1,71 минуты, 770,5 $[M+H]^+$.

[00485] **Стадия b.** Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (500 мг, 0,65 ммоль) в хлориде водорода в диоксане (4 M; 25 мл, 100 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 10 мин. и концентрировали *in vacuo с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 39%). LCMS (Способ 10): 2,52 минуты, 620,3 [M+H]*$^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,84 (bs, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,04-3,86 (m, 2H), 3,59 (m, 1H), 3,38-3,24 (m, 1H), 3,06-2,90 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,61 (d, 1H), 2,37-2,15 (m, 2H), 2,10 (d, 1H), 1,75-1,16 (m, 7H), 1,10 (s, 3H), 0,67-0,32 (m, 4H).

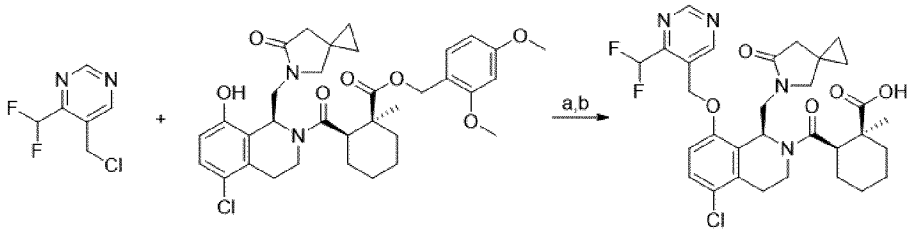
[00486] **Стадия b, способ 2.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (14,7 г, 19,1 ммоль) в DCM (92 мл) добавляли триэтилсилан (3,05 мл, 19,1 ммоль) с последующим добавлением по каплям TFA (1,76 мл, 22,9 ммоль). Полученный в результате раствор перемешивали в течение 1,5 ч. Осадок удаляли с помощью фильтрации и фильтрат концентрировали *in vacuo* до ~5 мл. Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 220 г силикагеля, 0-3% MeOH в DCM). Затем продукт растворяли в 10 мл теплого EtOH, и оставляли для охлаждения до к. т., и полученный в результате осадок собирали с помощью фильтрации, и осадок промывали холодным EtOH. Затем материал суспендировали в MeCN (30 мл) и собирали с помощью фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (9,45 г, 15,0 ммоль, 78%). LCMS (Способ 3): 4,57 минуты, 620,4 $[M+H]^+$.

Пример 123A. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота; калиевая соль.



[00487] Соединение из примера 123 (1,2 г, 1,94 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (100 мл) и добавляли гидроксид калия (3,84 мл, 1,94 ммоль) с получением прозрачного раствора. К раствору добавляли воду (100 мл) и полученный в результате раствор фильтровали через грубую фритту. Раствор подвергали высушиванию сублимацией в течение ночи, суспендировали в воде и снова подвергали высушиванию сублимацией в течение ночи для удаления остаточного диоксана с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 94%). LCMS (Способ 3): 4,56 минуты, 620,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59 (t, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,25 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,00-3,81 (m, 2H), 3,53-3,23 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,56-2,45 (m, 1H), 2,36-2,20 (m, 1H), 2,11 (m, 2H), 1,63-1,06 (m, 7H), 0,93 (s, 3H), 0,61-0,45 (m, 3H), 0,41 (m, 1H).

Пример 135. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

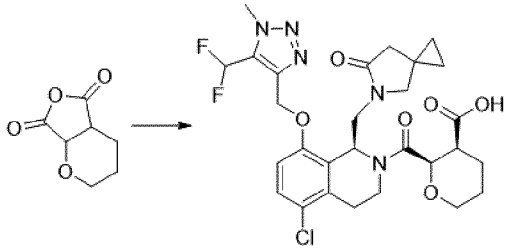


[00488] **Стадия a.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((S)-5-хлор-8-((4-(дифторметил)-пиримидин-5-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (17 мг, 6%) получали из 5-(хлорметил)-4-(дифторметил)пиримидина (31 мг, 0,17 ммоль) и промежуточного соединения 37 (71 мг, 0,11 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия b, используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9c): 1,54 минуты, 767,4 $[M+H]^+$.

[00489] **Стадия b.** Раствор 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((S)-5-хлор-8-((4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (17,4 мг, 0,020 ммоль) в HCl в диоксане (4 M; 0,46 мл, 1,83 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенное вещество очищали с помощью MDAP (способ с 10-35% ацетонитрилом в 0,1% гидроксиде аммония) и выбранные фракции подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (1,4 мг, 10%). LCMS (Способ 9b): 1,51 минуты, 617,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР

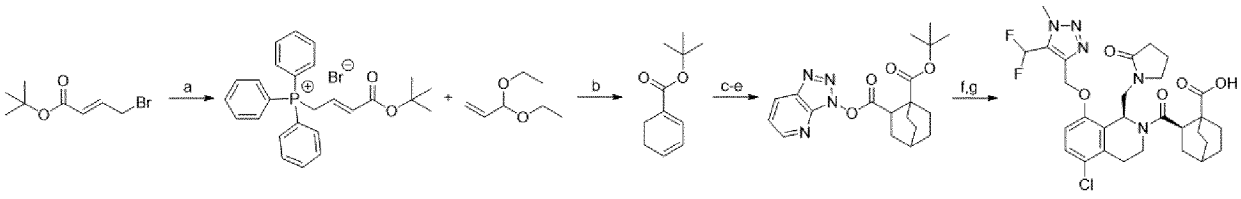
(300 МГц, $CDCl_3$) δ 9,27 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,66 (t, 1H), 6,10 (dd, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,11-3,84 (m, 2H), 3,49 (d, 1H), 3,19-3,05 (m, 2H), 3,01 (d, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,71-1,22 (m, 4H), 1,15 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,73-0,47 (m, 4H).

Пример 140. (2*R*,3*S*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-карбоновая кислота



[00490] К перемешиваемому раствору (*S*)-5-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорида (389 мг, 0,80 ммоль; пример 110, стадия b) и DIPEA (0,69 мл, 3,98 ммоль) в MeCN (8,943 мл) добавляли тетрагидро-2*H*-фуро[3,4-*b*]пиран-5,7-дион (пример 140, промежуточное соединение; 249 мг, 0,80 ммоль) в DCM. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., концентрировали *in vacuo* и очищали с использованием Isolera (Biotage C18 SNAP 30 г, 5-30% MeCN в воде, 0,1% аммиак) с последующей препаративной HPLC (способ 6) с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 5%). LCMS (Способ 13): 2,19 минуты, 608,1 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось) δ 7,40-6,82 (m, 3H), 5,83 (dd, 0,7H), 5,74 (dd, 0,3H), 5,37-5,16 (m, 2H), 4,78 (m, 0,3H), 4,72-4,61 (m, 1H), 4,33 (dd, 0,7H), 4,18 (s, 0,9H), 4,14 (s, 2,1H), 4,08 (dd, 0,7H), 3,84-3,09 (m, 5,3H), 3,06 (d, 0,3H), 3,01 (d, 0,7H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,45-2,33 (m, 1H), 2,32-2,10 (m, 2H), 2,01-1,40 (m, 3H), 0,68-0,42 (m, 4H).

Пример 141. (*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота



[00491] **Стадия a.** К раствору трифенилфосфина (749 мг, 2,85 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли по каплям *трет*-бутил-(*E*)-4-бромбут-2-еноат (631 мг, 2,85 ммоль, CAS: 86606-04-4) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 66 ч. Полученный в результате осадок собирали с помощью фильтрации, промывали с помощью толуола и высушивали *in vacuo* при 50°C в течение 5 ч. с получением (*E*)-(4-(*трет*-бутокси)-4-оксобут-2-ен-1-ил)трифенилфосфония бромида (874 мг, 63%). ^{1}H ЯМР (300

МГц, $CDCl_3$) δ 7,92-7,77 (m, 9H), 7,74-7,65 (m, 6H), 6,70-6,44 (m, 2H), 5,30-5,21 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

[00492] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору 3,3-диэтоксипроп-1-ена (0,28 мл, 1,81 ммоль, CAS: 3054-95-3) в воде (0,40 мл) добавляли (+)-камфора-10-сульфоновую кислоту (14 мг, 0,06 ммоль, CAS: 3144-16-9) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 0,5 ч. с получением акролеина. К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (873 мг, 1,81 ммоль) в DCM (14 мл) добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (11 мл, 1,81 ммоль) с последующим добавлением вышеуказанного раствора, содержащего акролеин, и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 48 ч. Органическую фазу выделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с 40 г силикагеля, 100% DCM) с получением *трет*-бутилциклогекса-1,3-диен-1-карбоксилата (191 мг, 59%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 6,91 (dd, 1H), 6,13-6,01 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,28-2,21 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

[00493] **Стадия c.** Закрытый флакон, содержащий *трет*-бутилпроп-2-еноат (0,35 мл, 2,39 ммоль, CAS: 2495-35-4) и вышеуказанное промежуточное соединение (220 мг, 1,59 ммоль), в атмосфере аргона нагревали при 140°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DCM и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (25 г силикагеля, 0-10% EtOAc в циклогексане) с получением 2-бензил-1-(*трет*-бутил)-бицикло[2.2.2]окт-5-ен-1,2-дикарбоксилата (146 мг, 53%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35-7,29 (m, 5H), 6,63-6,47 (m, 1H), 6,29-6,14 (m, 1H), 5,14-4,99 (m, 2H), 3,14-3,00 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,90-1,23 (m, 14H).

[00494] **Стадия d.** Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (146 мг, 0,43 ммоль) и Pd/C (10%; 12 мг, 0,11 ммоль) в EtOAc (4 мл) перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении при к. т. в течение 18 ч. Катализатор удаляли с помощью фильтрации через Celite® и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, 93%) в виде смеси 1-(*трет*-бутоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты и 4-(*трет*-бутоксикарбонил)-бицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 2,99 (m, 0,6H), 2,71-2,65 (m, 0,4H), 2,16-1,49 (m, 11H), 1,42 (s, 3,6H), 1,41 (s, 5,4H).

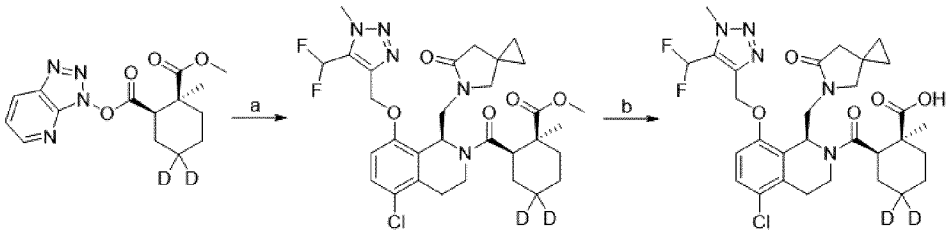
[00495] **Стадия e.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (101 мг, 0,40 ммоль) и HATU (166 мг, 0,44 ммоль; CAS: 148893-10-1) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-

хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с 25 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) получали 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил) 1-(*трет*-бутил)-бицикло[2.2.2]октан-1,2-дикарбоксилат (69 мг, 47%). LCMS (Способ 16): 1,54 минуты, 373,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,71 (dd, 1H), 8,40 (dd, 1H), 7,42 (dd, 1H), 3,49 (ddd, 1H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 1H), 1,93-1,80 (m, 4H), 1,73-1,61 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

[00496] **Стадия f.** К перемешиваемому раствору (*S*)-1-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (пример 86, стадия b; 94 мг, 0,20 ммоль) и вышеуказанного промежуточного соединения (69 мг, 0,19 ммоль) в DMF (1,3 мл) добавляли DIPEA (0,04 мл, 0,22 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) получали *трет*-бутил-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат в виде смеси диастереоизомеров (101 мг, 82%). LCMS (Способ 16): 1,50 минуты, 684,5 $[M+Na]^+$ и 1,56 минуты, 684,5 $[M+Na]^+$.

[00497] **Стадия g.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (101 мг, 0,15 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (0,01 мл, 0,15 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Добавляли дополнительную аликвоту TFA (0,01 мл, 0,15 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение еще 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с 12 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM) с последующей обращенно-фазовой препаративной HPLC (X-Select CSH 5 мкм C18 19×250 мм, 10-98% MeCN в 0,1% водной муравьиной кислоте) получали указанное в заголовке соединение (13 мг,14%). LCMS (Способ 3): 4,16 минуты, 606,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,03 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,54 (m, 1H), 3,46-3,26 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,68 (m, 1H), 2,58-2,36 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,05-1,43 (m, 11H), 1,37 (m, 1H), 1,21 (m, 1H).

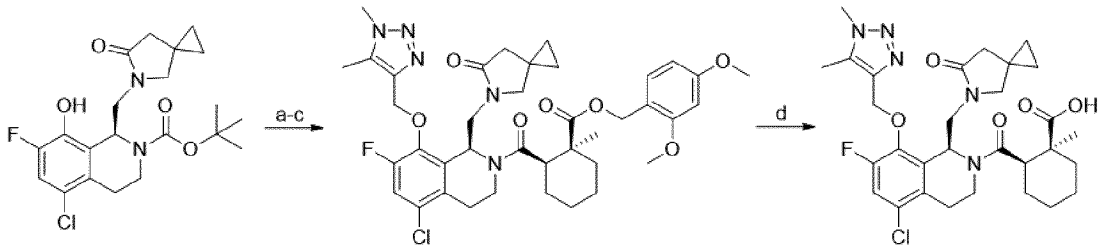
Пример 142. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксильная-4,4-d_2 кислота



[00498] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору (*S*)-5-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорида (165 мг, 0,340 ммоль; пример 110, стадия b) и 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-(1*S*,2*R*)-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилата-4,4-d_2 (130 мг, 0,41 ммоль) в DMF (1,4 мл) добавляли DIPEA (0,12 мл, 0,680 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата-4,4-d_2 (112 мг, 52%). LCMS (Способ 2): 1,45 минуты, 636,3 $[M+H]^+$.

[00499] **Стадия b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (105 мг, 0,17 ммоль) в MeOH (2,4 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (3 M; 0,55 мл, 1,65 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 15 ч. Раствор охлаждали и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой, подкисляли до pH 4 с использованием 5% раствора лимонной кислоты и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (C18 InterChim HP, 80 г, 5-70% MeCN в воде+0,1% HCOOH буферным раствором) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 47%). LCMS (Способ 3): 4,56 минуты, 622,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,23 (bs, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,36-5,20 (m, 2H), 4,17 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,74-0,45 (m, 4H).

Пример 143. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



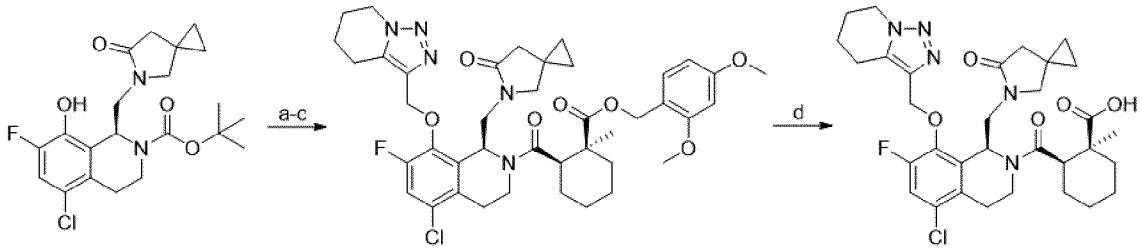
[00500] **Стадия a.** Смесь промежуточного соединения 50 (142 мг, 0,33 ммоль), 4-(хлорметил)-1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазола (63 мг, 0,430 ммоль) и карбоната цезия (327 мг, 1 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество 4-(хлорметил)-1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазола (32 мг, 0,22 ммоль) и карбонат цезия (163 мг, 0,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) получали *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (150 мг, 84%). LCMS (Способ 2): 1,64 минуты, 534,2 $[M+H]^+$.

[00501] **Стадия b**. Добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане; 1,4 мл, 5,62 ммоль) к вышеуказанному промежуточному соединению (150 мг, 0,28 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной в результате реакционной смеси при к. т. в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола с получением (*S*)-5-((5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорида (146 мг, предполагаемое количество). LCMS (Способ 2): 0,97 минуты, 434,1 $[M+H]^+$.

[00502] **Стадия c**. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (132 мг, 0,280 ммоль) и промежуточного соединения 33 (113 мг, 0,250 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,1 мл, 0,560 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро-[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (119 мг, 56%). LCMS (Способ 2): 1,77 минуты, 752,4 $[M+H]^+$.

[00503] **Стадия d**. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (119 мг, 0,16 ммоль) в DCM (1,5 мл) добавляли триэтилсилан (0,03 мл, 0,160 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,01 мл, 0,160 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 15 мкм, 0-5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в MeCN/вода (1:1) и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 73%). LCMS (Способ 3a): 3,01 минуты, 602,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,88 (bs, 1H), 7,52 (d, 1H), 5,46 (dd, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,00-3,82 (m, 5H), 3,53 (m, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,97 (t, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,83-2,71 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,38-2,16 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,05 (d, 1H), 1,71-1,49 (m, 3H), 1,48-1,14 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,65-0,40 (m, 4H).

Пример 144. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00504] **Стадия a.** Смесь промежуточного соединения 50 (142 мг, 0,33 ммоль), 3-(хлорметил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридина (75 мг, 0,430 ммоль) и карбоната цезия (327 мг, 1 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 18 ч. Добавляли дополнительное количество 3-(хлорметил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридина (38 мг, 0,22 ммоль) и карбоната цезия (163 мг, 0,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) получали *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (139 мг, 74%). LCMS (Способ 2): 1,71 минуты, 560,3 $[M+H]^+$.

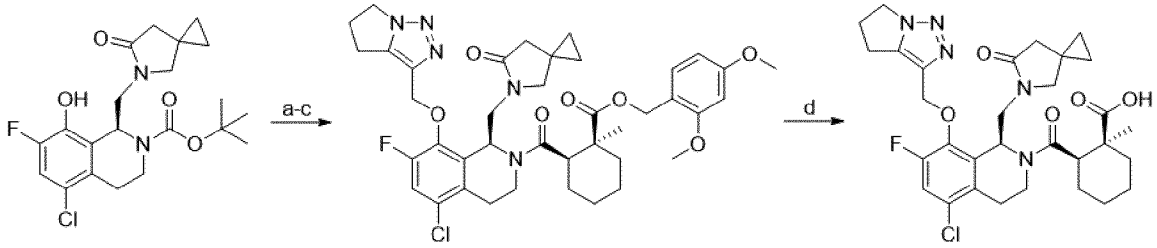
[00505] **Стадия b**. Добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане; 1,2 мл, 4,96 ммоль) к вышеуказанному промежуточному соединению (139 мг, 0,25 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной в результате реакционной смеси при к. т. в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола с получением (*S*)-5-((5-хлор-7-фтор-8-((4,5,6,7-тетрагидро-

[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она (136 мг, предполагаемое количество). LCMS (Способ 2): 1,02 минуты, 460,2 $[M+H]^+$.

[00506] **Стадия с**. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (123 мг, 0,250 ммоль) и промежуточного соединения 33 (169 мг, 0,37 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,09 мл, 0,50 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (103 мг, 53%). LCMS (Способ 2): 1,81 минуты, 778,4 $[M+H]^+$.

Стадия d. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (103 мг, 0,13 ммоль) в DCM (1,2 мл) добавляли триэтилсилан (0,02 мл, 0,13 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,01 мл, 0,13 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 15 мкм, 0-5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в MeCN/вода (1:1) и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (56 мг, 73%). LCMS (Способ 3a): 3,25 минуты, 628,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,88 (bs, 1H), 7,51 (d, 1H), 5,58 (dd, 1H), 5,26 (dd, 1H), 5,09 (dd, 1H), 4,28 (m, 2H), 4,00-3,84 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,06-2,56 (m, 7H), 2,35-2,16 (m, 2H), 2,08 (d, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 3H), 1,47-1,19 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,65-0,42 (m, 4H).

Пример 146. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия a. Смесь промежуточного соединения 50 (133 мг, 0,31 ммоль), 3-(хлорметил)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-c]триазола (64 мг, 0,41 ммоль) и карбоната цезия

(306 мг, 0,94 ммоль) в DMF (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 3,5 ч. Добавляли дополнительное количество 3-(хлорметил)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-c]триазола (47 мг, 0,30 ммоль) и карбоната цезия (153 мг, 0,47 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 66 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) получали *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (128 мг, 75%). LCMS (Способ 2): 1,65 минуты, 546,2 $[M+H]^+$.

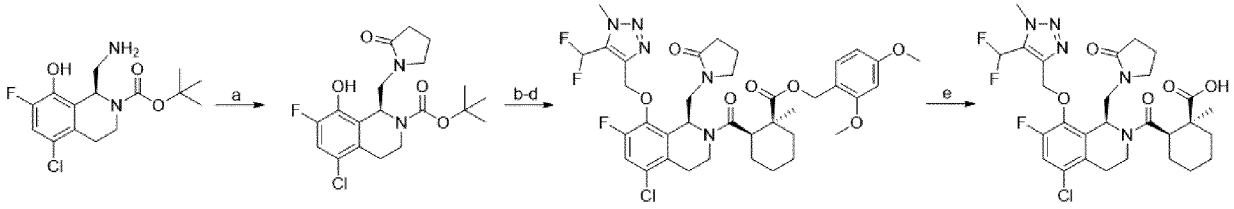
[00507] **Стадия b**. Добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане; 1,2 мл, 4,69 ммоль) к вышеуказанному промежуточному соединению (128 мг, 0,23 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной в результате реакционной смеси при к. т. в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола с получением (*S*)-5-((5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорида (128 мг, предполагаемое количество). LCMS (Способ 2): 0,97 минуты, 446,2 $[M+H]^+$.

[00508] **Стадия c**. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (113 мг, 0,23 ммоль) и промежуточного соединения 33 (160 мг, 0,35 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,08 мл, 0,47 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (109 мг, 61%). LCMS (Способ 2): 1,81 минуты, 764,4 $[M+H]^+$.

[00509] **Стадия d**. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (109 мг, 0,14 ммоль) в DCM (1,2 мл) добавляли триэтилсилан (0,02 мл, 0,14 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,01 мл, 0,14 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 15 мкм, 0-5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в MeCN/вода (1:1) и подвергали высушиванию сублимацией с

получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 71%). LCMS (Способ 3): 4,45 минуты, 614,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,87 (bs, 1H), 7,51 (d, 1H), 5,52 (dd, 1H), 5,27 (m, 1H), 5,10 (dd, 1H), 4,36-4,20 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,14 (d, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,90-2,55 (m, 7H), 2,35-2,15 (m, 2H), 2,08 (d, 1H), 1,71-1,49 (m, 3H), 1,48-1,18 (m, 4H), 1,10 (s, 3H), 0,64-0,42 (m, 4H).

Пример 147. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



Стадия a. Раствор промежуточного соединения 49 (240 мг, 0,73 ммоль), метил-4-бромбутаноата (0,11 мл, 0,80 ммоль; CAS: 4897-84-1) и триэтиламина (0,15 мл, 1,09 ммоль) в толуоле (3,4 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли солевым раствором и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, элюирование 0-100% этилацетата в циклогексане) с получением *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-7-фтор-8-гидрокси-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (162 мг, 56%). LCMS (Способ 2): 1,59 минуты, 421,1 $[M+Na]^+$.

[00510] **Стадия b.** Смесь вышеуказанного промежуточного соединения (162 мг, 0,41 ммоль), 4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазола (96 мг, 0,53 ммоль) и карбоната цезия (397 мг, 1,22 ммоль) в DMF (1,2 мл) перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) получали *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (130 мг, 59%). LCMS (Способ 2): 1,68 минуты, 566,2 $[M+Na]^+$.

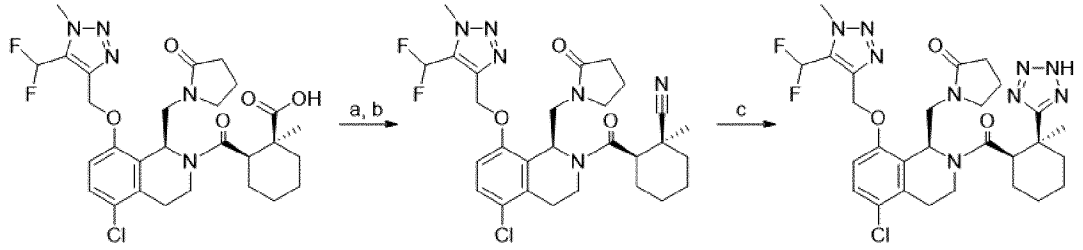
[00511] **Стадия c**. Добавляли хлористоводородную кислоту (4 М в диоксане; 1,19 мл, 4,78 ммоль) к вышеуказанному промежуточному соединению (130 мг, 0,24 ммоль) и обеспечивали перемешивание полученной в результате реакционной смеси при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола с получением (*S*)-1-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-

1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она гидрохлорида (128 мг, предполагаемое количество). LCMS (Способ 2): 1,00 минуты, 444,1 $[M+H]^+$.

[00512] **Стадия d**. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (115 мг, 0,24 ммоль) и промежуточного соединения 33 (163 мг, 0,36 ммоль) в DMF (1 мл) добавляли DIPEA (0,08 мл, 0,48 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (90 мг, 49%). LCMS (Способ 2): 1,82 минуты, 762,3 $[M+H]^+$.

Стадия e. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (90 мг, 0,12 ммоль) в DCM (1,1 мл) добавляли триэтилсилан (0,02 мл, 0,12 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,01 мл, 0,12 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 15 мкм, 0-5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в MeCN/вода (1:1) и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 71%). LCMS (Способ 3): 4,51 минуты, 612,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,90 (bs, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 5,47 (dd, 1H), 5,41 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,97-3,78 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 3,42-3,20 (m, 1H), 3,06-2,86 (m, 3H), 2,78 (dd, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,25-2,09 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,92-1,68 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 3H), 1,48-1,29 (m, 3H), 1,28-1,13 (m, 1H), 1,08 (s, 3H).

Пример 151. 1-(((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2-((1*R*,2*S*)-2-метил-2-(2*H*-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-он



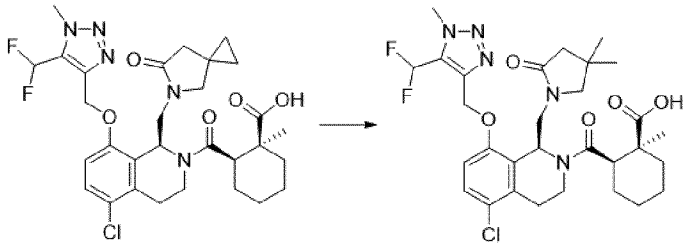
[00513] **Стадия a.** (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-

2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксамид (60 мг, 0,10 ммоль) получали из примера 91 (160 мг, 0,27 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 81, стадия a. LCMS (Способ 10b): 0,74 минуты, 593,2 $[M+H]^+$.

[00514] **Стадия b.** (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбонитрил (65 мг, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (60 мг, 0,10 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 81, стадия b. LCMS (Способ 9): 0,92 минуты, 575,2 $[M+H]^+$.

[00515] **Стадия c.** Указанное в заголовке соединение (2,2 мг, 0,004 ммоль, выход 3,507%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (58 мг, 0,10 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 81 стадия c. ^{1}H ЯМР (400 МГц, метанол-d_3) δ: 7,05-7,36 (m, 3H), 5,74 (d, J=9,2 Гц, 1H), 5,25 (d, J=12,4 Гц, 2H), 4,09-4,25 (m, 4H), 3,90-4,00 (dd, 1H), 3,66-3,77 (m, 1H), 3,48 (td, J=8,9, 5,0 Гц, 1H), 3,10 (dd, J=14,0, 2,5 Гц, 1H), 2,99 (q, J=8,1 Гц, 3H), 2,46-2,54 (m, 1H), 2,16-2,33 (m, 2H), 1,72-1,95 (m, 6H), 1,57-1,65 (m, 3H), 1,39 (s, 3H). LCMS (Способ 14): 1,24 минуты, 618,1 $[M+H]^+$.

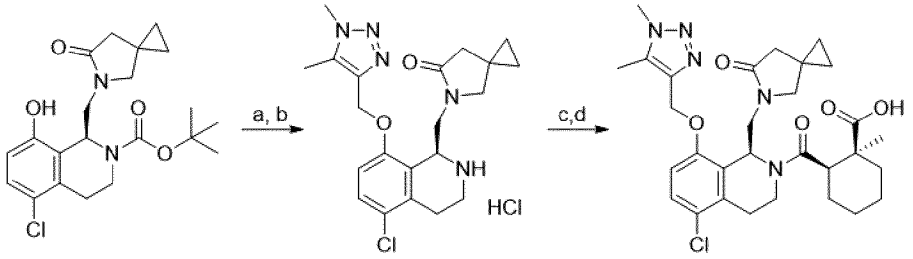
Пример 152. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00516] К перемешиваемому раствору примера 123 (100 мг, 0,160 ммоль) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли ацетат натрия (40 мг, 0,48 ммоль) и оксид платины(IV) (13 мг, 0,05 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода при к. т. при атмосферном давлении в течение 2 ч. Добавляли дополнительную часть оксида платины(IV) (13 мг, 0,05 ммоль, CAS: 1314-15-4), и после еще 2 ч. перемешивания добавляли дополнительную часть оксида платины(IV) (13 мг, 0,05 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 1 ч. После того как смесь отстоялась в течение 18 ч. добавляли дополнительно оксид платины(IV) (13 мг, 0,05 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч., после чего добавляли дополнительно оксид платины(IV) (25 мг, 0,10 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали через Celite®, промывали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и водный слой повторно экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным Na_2CO_3 и солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки на Biotage Isolera (C18 SNAP, 30 г, 5-95% MeCN в 0,1% водной муравьиной кислоте) с последующим MDAP (способ 5, 20%

MeCN в 0,1% гидроксид аммония) получали указанное в заголовке соединение (4 мг, 4%). LCMS (Способ 12): 1,34 минуты, 622,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,91 (dd, 1H), 5,36-5,22 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,13-3,80 (m, 3H), 3,43 (d, 1H), 3,13-2,98 (m, 2H), 2,83-2,65 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,69-1,20 (m, 4H), 1,12 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 1,01 (m, 1H).

Пример 156. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00517] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 35 (500 мг, 1,23 ммоль) и 4-(хлорметил)-1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазола (268 мг, 1,47 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли карбонат цезия (1,44 г, 4,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 ч. с последующим перемешиванием в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разделяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой (x3), солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (4% MeOH в DCM) с получением трет-бутил-(S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (640 мг, 79%). LCMS (Способ 9): 0,94 минуты, 516,2 $[M+H]^+$. Вышеуказанную реакцию повторяли с 5,0 г промежуточного соединения 35 и с выходом 5,4 г (85%) *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата.

[00518] **Стадия b.** (*S*)-5-((5-Хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорид (560 мг, 86%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (640 мг, 1,2 ммоль) с применением способа, описанного для примера 1, стадия d , используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9): 0,68 минуты, 416,2 $[M+H]^+$. Эту реакцию повторяли с вышеуказанным промежуточным соединением (5,4 г, 10,5 ммоль) и с выходом 4,8 г (предполагаемое количество) (*S*)-5-((5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорида.

[00519] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (560 мг, 1,24 ммоль), промежуточного соединения 29 (541 мг, 1,61 ммоль) и DIPEA (1,29 мл, 7,43 ммоль) в DMF (1,8 мл) добавляли HATU (706 мг, 1,86 ммоль; CAS:

148893-10-1) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 дней. Смесь разделяли между водой и EtOAc, и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой (x3), солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (4% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (530 мг, 50%). LCMS (Способ 9a): 1,66 минуты, 735,0 $[M+H]^+$.

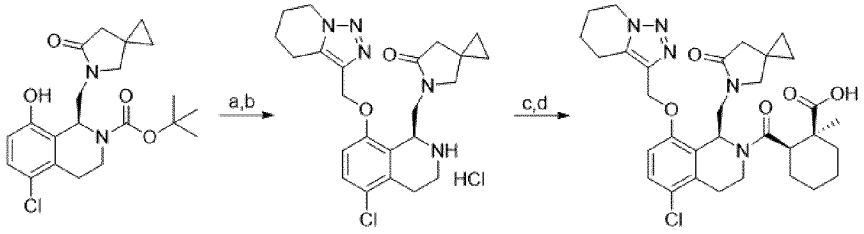
[00520] **Стадия c, способ 2**. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (5,36 г, 11,84 ммоль) в DMF (28 мл) добавляли промежуточное соединение 33 (9,69 г, 21,32 ммоль) и DIPEA (5,16 мл, 29,61 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 4 дней. Смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 220 г силикагеля, 0-4% MeOH в DCM) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (6,5 г, 75%). LCMS (Способ 2): 1,74 минуты, 734,4 $[M+H]^+$.

[00521] **Стадия d.** В колбу, содержащую вышеуказанное промежуточное соединение (530 мг, 0,72 ммоль), при к. т. добавляли хлорид водорода (4 M в диоксане; 3,0 мл, 12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии на Biotage Isolera (колонка C18, 60 г, 5-40% MeCN в 0,1% водном аммиаке). LCMS (способ 12, 2% B с 5% C, и от 93% A до 50% B с 5% C, и 45% A в 3,00 мин., темп до 95% B с 5% C до 4,50 мин. Выдерживали при 95% B до 5,00 минуты) 1,39 минуты, 584,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,28-5,02 (m, 2H), 4,11 (dd, 1H), 4,05-3,82 (m, 5H), 3,39 (d, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,12-2,94 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,49-2,26 (m, 5H), 2,12 (d, 1H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 3H), 1,44-1,21 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,71-0,43 (m, 4H).

[00522] **Стадия d, способ 2.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (6,5 г, 8,88 ммоль) в DCM (40 мл) добавляли триэтилсилан (1,42 мл, 8,88 ммоль) с последующим добавлением по каплям 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,82 мл, 10,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. и осадок удаляли с помощью фильтрации через фритту PTFE. Фильтрат разбавляли толуолом и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 220 г силикагеля, 0-3% MeOH в DCM) с последующей обращенно-фазовой колоночной флеш-хроматографией на InterChim 4125 (320 г, C18 InterChim HP, 20-80% CH_3CN в воде с 0,1% HCOOH). Продукт, содержащий фракции, объединяли, концентрировали до половины объема *in vacuo* и подвергали высушиванию сублимацией. Продукт дополнительно

очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 330 г силикагеля, 5-90% метилацетат в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (1,91 г, выход 37%). LCMS (Способ 3) 4,15 минуты, 584,4 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,33 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,04-3,93 (m, 4H), 3,89 (m, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,12 (d, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,71-1,44 (m, 3H), 1,42-1,21 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,67-0,47 (m, 4H).

Пример 170. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



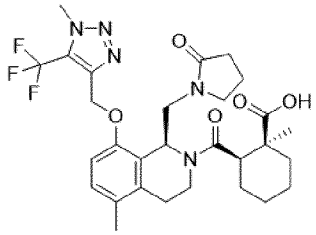
[00523] **Стадия a.** К перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 35 (400 мг, 0,98 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли карбонат цезия (1,28 г, 3,93 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение 3 мин. К ней добавляли раствор 3-(хлорметил)-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-*a*]пиридина (253 мг, 1,47 ммоль) в DMF (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. К ней добавляли дополнительную часть промежуточного соединения 35 (253 мг, 1,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 26 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 120 г силикагеля, 0-100% EtOAc в DCM, а после 10% MeOH в DCM), затем дополнительно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 120 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM) с последующей дополнительной очисткой с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (80 г C18, 5-95% MeCN в воде, 0,1% буфер NH_4OH) с получением *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]-триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (250 мг, 47%). LCMS (Способ 2): 1,46 минуты, 541,7 $[M+H]^+$.

[00524] **Стадия b.** (*S*)-5-((5-Хлор-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорид (225 мг, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (250 мг, 0,46 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d, и использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 17): 1,49 минуты, 442,2 $[M+H]^+$.

[00525] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 29 (186 мг, 0,55 ммоль) в DMF (1,5 мл) при к. т. добавляли HATU (262 мг, 0,69 ммоль; CAS: 148893-10-1), вышеуказанное промежуточное соединение (220 мг, 0,46 ммоль) и DIPEA (0,4 мл, 2,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Добавляли дополнительное промежуточное соединение 29 (186 мг, 0,55 ммоль), HATU (262 мг, 0,69 ммоль) и DIPEA (0,4 мл, 2,3 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение еще 24 ч. К ней добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ и EtOAc. Водный слой экстрагировали дополнительно с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 120 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане, после 5% MeOH в DCM), затем дополнительно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 40 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (273 мг, 78%). LCMS (Способ 2): 1,59 минуты, 759,7 $[M+H]^+$.

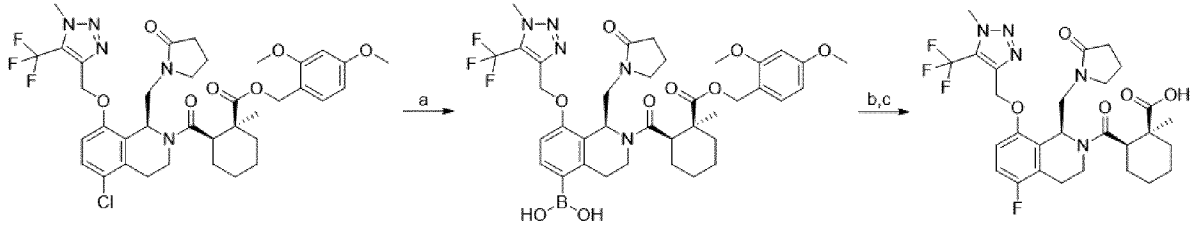
[00526] **Стадия d.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (283 мг, 0,37 ммоль) в DCM (2,7 мл) добавляли триэтилсилан (0,06 мл, 0,37 ммоль) с последующим добавлением TFA (0,03 мл, 0,37 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин. К ней добавляли дополнительно триэтилсилан (0,01 мл, 0,07 ммоль) и TFA (0,01 мл, 0,07 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин., концентрировали *in vacuo*, и подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола (x 2), и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4125 (колонка с 40 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM) и дополнительно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4125 (колонка с 40 г силикагеля, 0-10% MeOH в толуоле) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 12%). LCMS (Способ 3): 4,37 минуты, 610,1 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,32 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,98 (dd, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,41 (d, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,93-2,67 (m, 3H), 2,59 (dd, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,13 (d, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 4H), 1,67-1,47 (m, 3H), 1,42-1,21 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,65-0,47 (m, 4H).

Пример 174. (1*S*,2*R*)-1-Метил-2-((*S*)-5-метил-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00527] К перемешиваемому раствору из примера 108 (44 мг, 0,072 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли XPhos Pd G2 (0,79 мг, 0,001 ммоль, CAS: 1310584-14-5), XPhos (1,43 мг, 0,003 ммоль, CAS: 564483-18-7), карбонат калия (30 мг, 0,22 ммоль) и триметилбороксин (50% в THF, 0,02 мл, 0,072 ммоль, CAS: 823-96-1) и реакционную смесь нагревали при 90°C при микроволновом излучении в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash с 12 г силикагеля, 15 мкм, 0-8% MeOH в DCM) с последующей колоночной флеш-хроматографией на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash с 4 г силикагеля, 15 мкм, 0-4% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 22%). LCMS (Способ 3) 4,42 минуты, 592,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,53 (bs, 1H), 7,09 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,21 (m, 3H), 4,10-3,92 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 4H), 1,98-1,77 (m, 4H), 1,68-1,44 (m, 3H), 1,41-1,17 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,00 (m, 1H).

Пример 178. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Фтор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



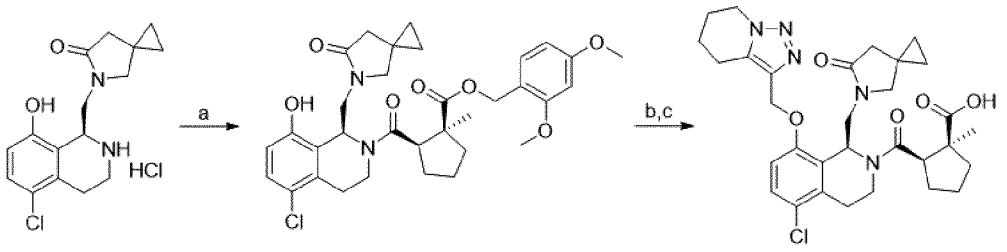
[00528] **Стадия a.** Перемешиваемый раствор 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (100 мг, 0,13 ммоль, пример 108, стадия c), ацетата калия (39 мг, 0,39 ммоль), XPhos Pd G2 (2 мг, 0,003 ммоль, CAS: 1310584-14-5), XPhos (2,5 мг, 0,05 ммоль, CAS: 564483-18-7) и тетрагидроксидибора (35 мг, 0,39 ммоль) в EtOH (1,3 мл) дегазировали с помощью аргона в течение 10 мин., а затем нагревали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением ((*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-(((2,4-диметоксибензил)окси)карбонил)-2-метилциклогексан-1-карбонил)-8-((1-

метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-5-ил)бороновой кислоты (105 мг, 52%). LCMS (Способ 15): 1,49 минуты, 772,4 $[M+H]^+$.

[00529] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (105 мг, 0,090 ммоль) в MeOH (1 мл) в атмосфере аргона добавляли гидроксид натрия (3,7 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 15 мин., охлаждали до 0°C и к ней добавляли трифторметансульфонат серебра (70 мг, 0,27 ммоль, CAS: 2923-28-6). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. и концентрировали *in vacuo* при 0°C. Добавляли ацетон (1 мл) и реакционную смесь снова концентрировали *in vacuo* при 0°C (повторяли дважды). Остаток растворяли в ацетоне (0,5 мл) и к нему добавляли порошкообразные молекулярные сита (3 Å; 50 мг) с последующим добавлением 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октан-бис(тетрафторбората) (34 мг, 0,10 ммоль, CAS: 140681-55-6) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка InterChim HP с 40 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-фтор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (25 мг, 24%). LCMS (Способ 15): 1,68 минуты, 746,4 $[M+H]^+$.

[00530] **Стадия c.** Указанное в заголовке соединение получали из вышеуказанного промежуточного соединения (25 мг, 0,034 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 29, стадия b. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток подвергали азеотропной перегонке с помощью толуола (x 2). Остаток очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4125 (колонка Puriflash HP с 25 г, 15 мкм, силикагель, 0-5% MeOH в DCM) с последующей колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4125 (80 г, 15 мкм, C18 Puriflash HP, 10-80% MeCN в 0,1% водной муравьиной кислоте) с получение указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,7 мг, 33%). LCMS (Способ 3): 4,39 минуты, 596,0 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,28 (bs, 1H), 7,03-6,91 (m, 2H), 5,94 (dd, 1H), 5,28 (m, 2H), 4,21 (m, 3H), 4,03 (dd, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,24-3,11 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,68-1,44 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,01 (m, 1H).

Пример 180. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота



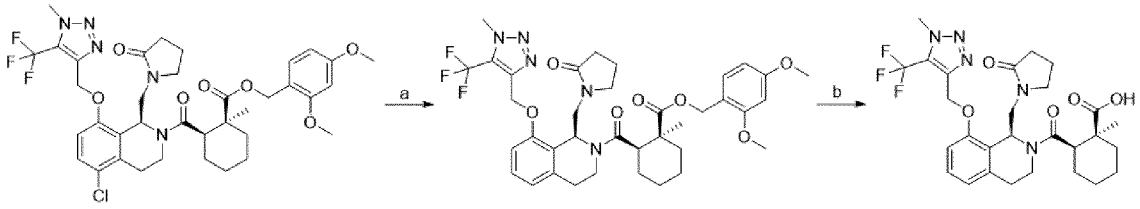
[00531] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 36 (299 мг, 0,87 ммоль) и промежуточного соединения 34 (767 мг, 1,74 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc и твердое вещество удаляли с помощью фильтрации. Фильтрат разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и неочищенный продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоксилата (190 мг, 36%). LCMS (Способ 16): 1,46 минуты, 633,4 $[M+Na]^+$.

[00532] **Стадия b.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]-гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоксилат (196 мг, 84%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (190 мг, 0,31 ммоль) и 3-(хлорметил)-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-*a*]пиридина (71 мг, 1,3 ммоль, пример 170) с применением процедуры, подобной описанной для примера 156, стадия b. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с 25 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM). LCMS (Способ 16): 1,53 минуты, 746,6 $[M+H]^+$.

[00533] **Стадия c.** Указанное в заголовке соединение (48 мг, 29%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (196 мг, 0,26 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 29, стадия b. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка с 12 г силикагеля, 0-2,5% MeOH в DCM), затем с помощью обращенно-фазовой препаративной HPLC (X-Select CSH 5 мкм C18 19×250 мм, 10-98% MeCN в 0,1% водной муравьиной кислоте. LCMS (LCMS Способ 3): 4,02 минуты, 596,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,44 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,72 (dd, 1H), 5,21-5,09 (m, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,02 (dd, 1H), 3,94 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,42-3,28 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,87-2,77 (m, 3H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,22-1,92 (m, 5H), 1,82 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 0,63-0,40 (m, 4H).

Пример 190. (1*S*,2*R*)-1-Метил-2-((*S*)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-

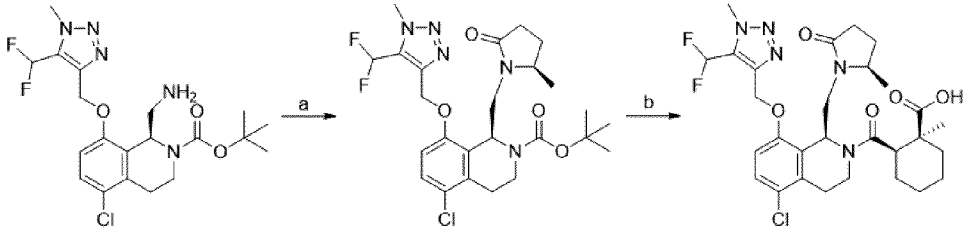
триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота



[00534] **Стадия a.** Суспензию карбоната калия (82 мг, 0,59 ммоль), XPhos Pd G3 (6,7 мг, 0,01 ммоль, CAS: 1445085-55-1), XPhos (7,5 мг, 0,02 ммоль, CAS: 564483-18-7) и 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (150 мг, 0,20 ммоль, пример 108, стадия c) в EtOH (2 мл) в атмосфере аргона перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и неочищенный продукт экстрагировали в EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт объединяли с другой партией (0,13 ммоль и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4100 (колонка с 40 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-1-метил-2-((*S*)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоксилата (101 мг). LCMS (Способ 2): 1,53 минуты, 728,5 $[M+H]^+$.

[00535] **Стадия b.** Указанное в заголовке соединение (62 мг, 77%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения с применением процедуры, подобной описанной для примера 29, стадия b. LCMS (Способ 3): 4,22 минуты, 578,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,49 (bs, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,99 (dd, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,22 (m, 3H), 4,03 (dd, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,82-3,67 (m, 2H), 3,22-3,10 (m, 2H), 3,00-2,84 (m, 2H), 2,55 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 4H), 1,67-1,45 (m, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,00 (m, 1H).

Пример 194. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

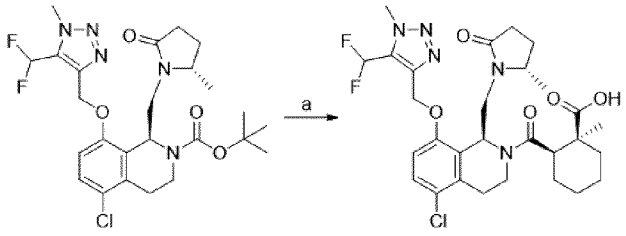


[00536] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору *трет*-бутил-(*S*)-1-(аминометил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (50 мг, 0,11 ммоль; пример 109, стадия c) и 4-

оксопентановой кислоты (13 мг, 0,11 ммоль, CAS: 123-76-2) в DMSO (0,5 мл) добавляли муравьиную кислоту (0,02 мл, 0,55 ммоль) и триэтиламин (0,02 мл, 0,11 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью аргона в течение 5 мин. и нагревали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и добавляли NaOH (2 M, водный раствор) и смесь экстрагировали с помощью DCM (x3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии (100% EtOAc) получали *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (12 мг, 19%), LCMS (Способ 9): 1,00 минуты, 540,6 $[M+H]^+$ и *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*S*)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (10 мг, 7%), LCMS (Способ 9): 0,98 минуты, 440,5 $[M+H-CO_2{}^tBu]^+$.

[00537] **Стадия b.** Указанное в заголовке соединение (12 мг, 32%) получали из трет-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата и промежуточного соединения 29 с применением процедуры, подобной описанной для примера 123. Неочищенный продукт очищали с помощью MDAP (способ 5, 40-55% MeCN в 0,1% водной муравьиной кислоте) и дополнительно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (2-4% MeOH в DCM). LCMS (Способ 9b): 1,52 минуты, 608,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,36-5,22 (m, 2H), 4,26-4,10 (m, 4H), 3,92-3,77 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 1,91-1,74 (m, 2H), 1,69-1,27 (m, 5H), 1,18-0,94 (m, 7H).

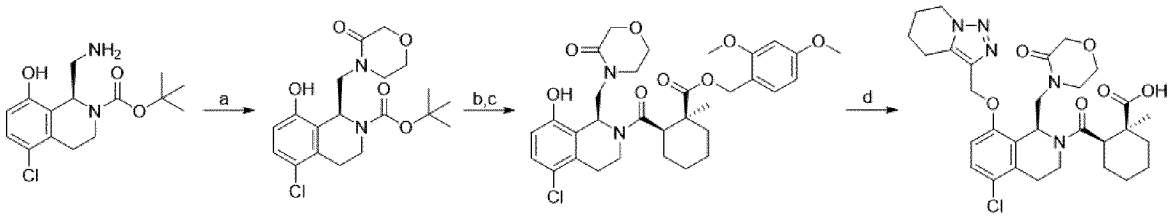
Пример 195. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*S*)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00538] Указанное в заголовке соединение (5 мг, 28%) получали из *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*S*)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата и промежуточного соединения 29 с применением процедуры, подобной описанной для примера 123. Неочищенный продукт очищали с помощью MDAP (способ 5, 40-55% MeCN в 0,1% водной муравьиной кислоте) и дополнительно очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии (3% MeOH в DCM). LCMS (Способ 9b): 1,53 минуты, 608,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,36 (d, 1H),

5,24 (d, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,10-2,96 (m, 6H), 2,73 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,47-2,22 (m, 2H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 2H), 1,72-0,69 (m, 12H).

Пример 196. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-1-((3-оксоморфолино)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00539] **Стадия a.** Раствор промежуточного соединения 22 (500 мг, 1,6 ммоль), метил-2-(2-йодэтокси)ацетата (507,11 мг, 2,08 ммоль, CAS: 84424-42-0) и триэтиламина (0,33 мл, 2,4 ммоль) в толуоле (6 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и концентрировали *in vacuo*. Остаток разделяли между DCM и 5% лимонной кислотой. Органическую фазу выделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью DCM (x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) получали *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((3-оксоморфолино)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (503 мг, 79%). LCMS (Способ 16): 1,28 минуты, 419,3 $[M+Na]^+$

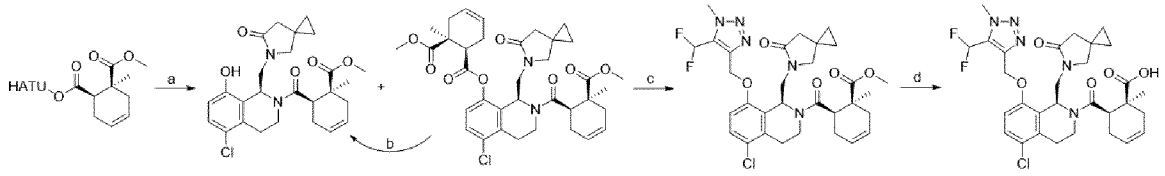
[00540] **Стадия b.** (*S*)-4-((5-Хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-морфолин-3-она гидрохлорид (422 мг, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (503 мг, 1,27 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d, и используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 16): 0,68 минуты, 297,1 $[M+H]^+$

[00541] **Стадия c**. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (422 мг, 1,27 ммоль) и промежуточного соединения 33 (691 мг, 1,52 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (0,44 мл, 2,53 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляли с помощью EtOAc, разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (387 мг, 50%). LCMS (Способ 16): 1,45 минуты, 637,3 $[M+Na]^+$.

[00542] **Стадия d.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-((3-оксоморфолино)-метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (252 мг, предполагаемое количество) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (190 мг, 0,31 ммоль) и 3-(хлорметил)-4,5,6,7-тетрагидротриазоло[1,5-a]пиридина (71 мг, 0,41 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 22, стадия c. Неочищенный продукт использовали без дополнительной очистки. LCMS (Способ 16): 1,49 минуты, 750,4 $[M+H]^+$.

[00543] **Стадия e.** Указанное в заголовке соединение (126 мг, 63%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (232 мг, 0,31 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 156. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM). LCMS (Способ 3): 4,21 минуты, 600,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,78 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,85 (dd, 1H), 5,22-5,13 (m, 2H), 4,39-4,26 (m, 3H), 4,04-3,89 (m, 2H), 3,85-3,55 (m, 4H), 3,43 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,93-2,77 (m, 5H), 2,69 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,70-1,47 (m, 3H), 1,44-1,20 (m, 4H), 1,10 (s, 3H).

Пример 201. (1*S*,6*R*)-6-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновая кислота



[00544] **Стадия a.** Смесь промежуточного соединения 36 (2,16 г, 6,29 ммоль), промежуточного соединения 40 (1,99 г, 6,29 ммоль) и DIPEA (2,19 мл, 12,59 ммоль), в DMF (39 мл) перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 28 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали с помощью солевого раствора и объединенные органические слои концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 80 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM) получали метил-(1*S*,6*R*)-6-[(1*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-[(6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил]-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбонил]-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксилат (1,64 г, 53%) и O2-[(1*S*)-5-хлор-2-[(1*R*,6*S*)-6-метоксикарбонил-6-метилциклогекс-3-ен-1-карбонил]-1-[(6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил]-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-8-ил]-O1-метил (1*S*,2*R*)-1-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоксилат (1,22 г, 29%). Метил-(1*S*,6*R*)-6-[(1*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-[(6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил]-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбонил]-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксилат: LCMS (Способ 18): 1,43 минуты, 487,3 $[M+H]^+$. O2-[(1*S*)-5-Хлор-2-[(1*R*,6*S*)-6-метоксикарбонил-6-метилциклогекс-3-ен-1-карбонил]-1-[(6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил]-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-8-ил]-O1-метил-

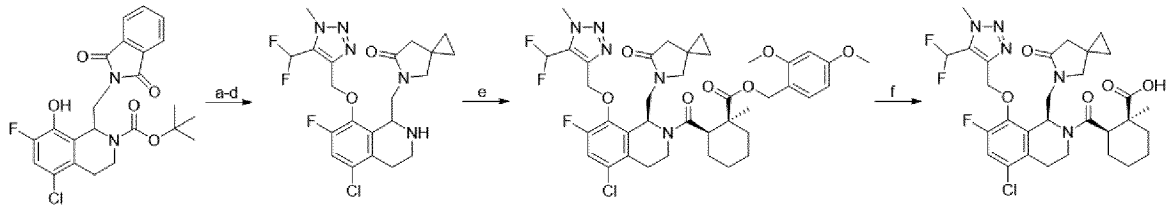
(1*S*,2*R*)-1-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоксилат: LCMS (Способ 16): 1,66 минуты, 667,3 $[M+H]^+$.

[00545] **Стадия b.** К раствору моногидрата гидроксида лития (305 мг, 7,26 ммоль) в THF (20 мл) добавляли O2-[(1*S*)-5-хлор-2-[(1*R*,6*S*)-6-метоксикарбонилциклогекс-3-ен-1-карбонил]-1-[(6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил]-3,4-дигидро-1H-изохинолин-8-ил]-O1-метил-1-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоксилат (1,210 г, 0,92 ммоль) в воде (5 мл) и реакцию перемешивали при к. т. в течение 3 дней, затем концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли лимонной кислотой (водн. 10%) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали in vacuo и неочищенный материал очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC/Biotage SNAP с 40 г силикагеля, 0-8% MeOH в DCM) с получением метил-(1*S*,6*R*)-6-[(1*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-[(6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил]-3,4-дигидро-1*H*-изохинолин-2-карбонил]-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксилата (655 мг, 79%). LCMS (Способ 16): 1,32 минуты, 487,2 $[M+H]^+$.

[00546] **Стадия c.** Метил-(1*S*,6*R*)-6-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксилат (2,03 г, 95%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (1,64 г, 3,37 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 22, стадия c. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® (колонка Puriflash HC с 80 г силикагеля, 0-4% MeOH в DCM). LCMS (Способ 16): 1,42 минуты, 632,3 $[M+H]^+$.

[00547] **Стадия d.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (503 мг, 0,800 ммоль) в метаноле (8 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (334 мг, 7,96 ммоль) в воде (2 мл) и реакционный флакон герметизировали и нагревали при микроволновом излучении при 100°C в течение 4 ч. Остаток разбавляли лимонной кислотой (водн. 10%) и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC/Biotage SNAP (15 мкМ) с 40 г силикагеля, 0-2% MeOH в DCM) и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (362 мг, 69%). LCMS (Способ 3) 4,48 минуты, 618,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 14,93 (bs, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,98 (dd, 1H), 5,77-5,69 (m, 1H), 5,68-5,59 (m, 1H), 5,38-5,15 (m, 2H), 4,22-3,91 (m, 6H), 3,44 (d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,11-2,99 (m, 3H), 2,93 (dd, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,42 (d, 1H), 2,37-2,23 (m, 2H), 2,13 (d, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,74-0,46 (m, 4H).

Пример 203. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00548] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 48 (рацемический; 700 мг, 1,52 ммоль) и карбоната цезия (1,78 г, 5,47 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли-4-(хлорметил)-5-(дифторметил)-1-метилтриазола гидрохлорид (380 мг, 1,74 ммоль). Реакционную смесь оставляли при перемешивании при к. т. в течение 18 ч. в течение ночи, затем нагревали при 50°C в течение 24 ч., затем охлаждали до к. т. Смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$ и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (колонка с 25 г силикагеля Silicycle, 0-2% MeOH в DCM) с получением *трет*-бутил-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (0,91 г, 96%). LCMS (Способ 9a): 2,99 минуты, 506,1 $[M+H-CO_2{}^tBu]^+$.

[00549] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (0,91 г, 1,5 ммоль) в EtOH (25 мл) добавляли гидразингидрат (0,37 мл, 7,51 ммоль; CAS: 10217-52-4) и реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч., затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали с помощью EtOH и фильтрат концентрировали *in vacuo*. К нему добавляли Et_2O и осадок удаляли путем фильтрации, промывали с помощью Et_2O. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-1-(аминометил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (581 мг, 71%). LCMS (Способ 9a): 2,41 минуты, 476,2 $[M+H]^+$.

[00550] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (575 мг, 1,21 ммоль) и метил-2-(1-(бромметил)циклопропил)ацетата (325 мг, 1,57 ммоль CAS: 855473-50-6) в MeCN (42 мл) добавляли триэтиламин (0,25 мл, 1,81 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 48 ч., затем температуру повышали до 95°C в течение еще 7 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAC и промывали с помощью воды, солевого раствора, высушивали (Mg_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (Biotage ZIP sphere, 80 г, 0-3% метанол в дихлорметане) с получением *трет*-бутил-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (541 мг, 77%). LCMS (Способ 9a): 2,67 минуты, 470,2 $[M-CO_2{}^tBu+H]^+$.

[00551] **Стадия d.** Раствор вышеуказанного промежуточного соединения (540 мг, 0,950 ммоль) в хлориде водорода (4 M в диоксане; 5,0 мл, 20 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. и концентрировали *in vacuo* с получением 5-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-

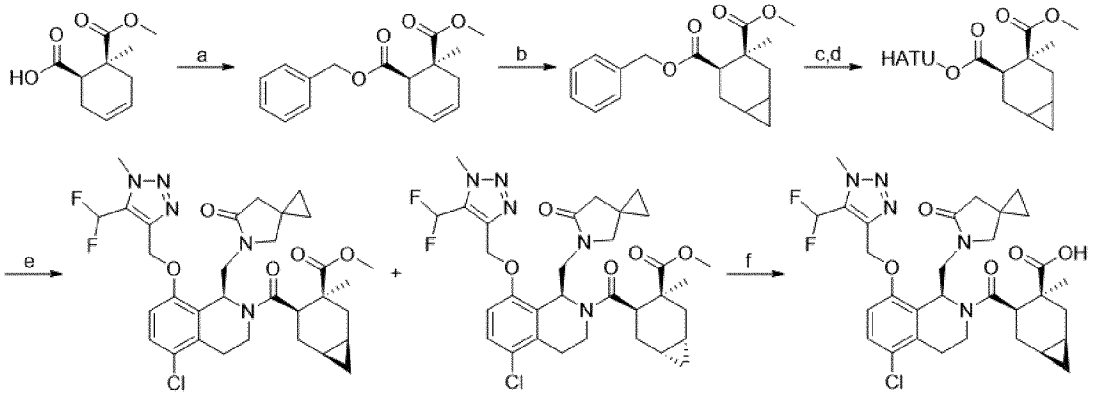
1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она (454 мг, 92%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9): 0,81 минуты, 470,2 $[M+H]^+$.

[00552] **Стадия e.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (454 мг, 0,90 ммоль), промежуточного соединения 29 (392 мг, 1,17 ммоль) и DIPEA (0,94 мл, 5,38 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (409 мг, 1,08 ммоль; CAS: 148893-10-1) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 дней. Смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали in vacuo. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Biotage Isolera One™ (детектор на диодной матрице, 200-400 нм; колонка с 45 г силикагеля, 0-4% MeOH в DCM) с последующей обращенно-фазовой колоночной хроматографией на Biotage Isolera One™ (детектор на диодной матрице 200-400 нм, колонка с 60 г C18, 30-80% MeCN в 0,1% водным аммиаком) с получением двух продуктов. Смешанные фракции также собирали, подвергали высушиванию сублимацией и снова очищали с помощью обращенно-фазовой колоночной хроматографии на Biotage Isolera One™ (детектор на диодной матрице, 200-400 нм, колонка C18, 30 г, 30-80% MeCN в 0,1% аммиачном растворе). Чистые фракции объединяли с соответствующим продуктом из первой очистки и каждый подвергали высушиванию сублимацией в течение ночи с получением двух продуктов: первого элюируемого изомера (изомер 1, 105 мг) и второго элюируемого изомера (изомер 2, 156 мг). Изомер 1: 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (105 мг, 13%), LCMS (Способ 9a): 2,95 минуты, 788,3 $[M+H]^+$. Изомер 2: 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((*R*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (156 мг, 21%), LCMS (Способ 9a): 3,02 минуты, 788,3 $[M+H]^+$. Абсолютную стереохимию диастереоизомеров подтверждали низкомолекулярной рентгеноструктурной кристаллографией карбоновой кислоты, образующейся из энантиомера 2.

[00553] **Стадия f.** Смесь вышеуказанного промежуточного соединения (изомер 1, 120 мг, 0,13 ммоль) и хлорида водорода (4 М в диоксане; 15 мл, 60 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой (Biotage C18 SNAP 60 г, 5-50% MeCN в 0,1% водном аммиаке) с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 33%). LCMS (способ 14 - конкретный градиент: MeCN с 5% D2 и 93% воды до 50% MeCN с 5% D2 и 45% воды за 3,00 мин. Темп до 95% MeCN с 5% D2 до 4,50 мин.): 1,76 мин., 638,22 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (d, 1H), 6,82 (t, 1H), 5,48 (dd, 1H), 5,40 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,06 (dd, 1H), 4,00-3,89 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,13 (d, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,99 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,47-2,36 (m, 2H), 2,07 (d,

1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,70-1,43 (m, 3H), 1,41-1,23 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,69-0,50 (m, 4H).

Пример 207. (1*R*,3*S*,4*R*,6*S*)-4-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновая кислота



[00554] **Стадия a.** Промежуточное соединение 39 (1,5 г, 7,57 ммоль) растворяли в DMF (15 мл) и добавляли карбонат калия (1,57 г, 11,4 ммоль), бромметилбензол (1,35 мл, 11,35 ммоль; CAS: 100-39-0) и йодид калия (37 мг, 1,51 ммоль). Раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и солевым раствором, органический слой разделяли, высушивали ($MgSO_4$) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 120 г силикагеля, 0-2% MeOH в DCM) с получением 2-бензил-1-метил-(1*S*,2*R*)-1-метилциклогекс-4-ен-1,2-дикарбоксилата (1,7 г, выход 74%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,36-7,29 (m, 5H), 5,67-5,58 (m, 2H), 5,10-5,04 (m, 2H), 3,58-3,57 (m, 3H), 3,03 (dd, 1H), 2,81-2,73 (m, 1H), 2,62-2,55 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,24 (s, 3H).

[00555] **Стадия b.** К раствору диэтилцинка (13,87 мл, 13,87 ммоль) в DCM (30 мл) при -5°C в атмосфере аргона добавляли по каплям TFA (0,85 мл, 11,1 ммоль) в течение 10 мин. с последующим добавлением по каплям дийодметана (1,12 мл, 13,87 ммоль) в течение 15 мин. Затем раствор перемешивали при -5°C в течение 15 мин. К нему добавляли по каплям раствор вышеуказанного промежуточного соединения (800 мг, 2,77 ммоль) в DCM (3 мл) при -15°C в течение 15 мин. и раствор медленно нагревали до к. т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный остаток затем очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (120 г колонка Puriflash HC/Biotage SNAP с силикагелем, сухая нагрузка, 0-20% THF в циклогексане) с получением бесцветного масла (725 мг). Смесь разбавляли в DCM и обрабатывали с помощью 3-хлорпербензойной кислоты (430 мг, 1,92 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью DCM, промывали с помощью воды, насыщенного $NaHCO_3$ и солевого раствора. Объединенные органические слои высушивали

над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Interchim Puriflash® 4125 (колонка Puriflash InterChim с 120 г силикагеля, 0-30% THF в циклогексане) с получением 4-бензил-3-метил-(3*S*,4*R*)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3,4-дикарбоксилата (310 мг, 70%) в виде смеси диастереоизомеров. LCMS (способ 2): 1,33 мин., ионы в масс-спектрометре не наблюдались.

[00556] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (242 мг, 0,80 ммоль) в EtOH (4 мл) добавляли Pd/C (10%; 26 мг, 0,24 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли с помощью IMS и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением (3R,4S)-4-(метоксикарбонил)-4-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновой кислоты (263 мг, предполагаемое количество) в виде смеси диастереоизомеров. LCMS (Способ 2): 1,23 минуты, 213,1 $[M+H]^+$.

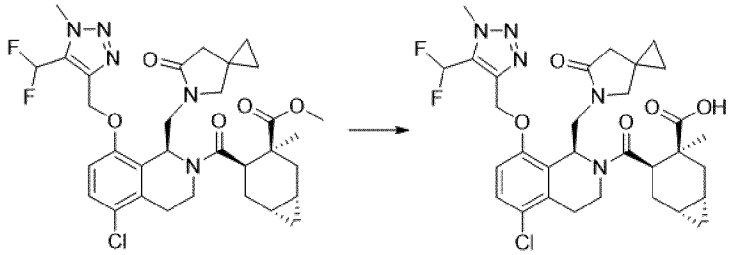
[00557] **Стадия d.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (262 мг, 1,23 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли HATU (516 мг, 1,36 ммоль; CAS: 148893-10-1) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 5 мин. Добавляли DIPEA (0,24 мл, 1,36 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 2 ч., разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HP с 40 г силикагеля, 0-50% EtOAc в циклогексане) с получением 4-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-3-метил-(3*S*,4*R*)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3,4-дикарбоксилата (353 мг, 87%) в виде смеси диастереомеров. LCMS (Способ 2): 1,51и 1,52 минуты, 331,0 $[M+H]^+$.

[00558] **Стадия e.** К раствору (*S*)-5-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорида (200 мг, 0,41 ммоль, пример 110, стадия b) и вышеуказанного промежуточного соединения (162 мг, 0,49 ммоль) в DMF (1,6 мл) добавляли DIPEA (0,14 мл, 0,820 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 18 ч. Дополнительно добавляли 4-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-3-метил-(3*S*,4*R*)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3,4-дикарбоксилат (80 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (0,08 мл, 0,47 ммоль) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 80 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(1*R*,3*S*,4*R*,6*S*)-4-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-

1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (173 мг, 65%) и метил-(1*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (43 мг, 16%). Метил-(1*R*,3*S*,4*R*,6*S*)-4-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат: LCMS (Способ 15): 1,62 минуты, 646,4 $[M+H]^+$. Метил-(1*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилат: LCMS (Способ 15): 1,61 минуты, 646,4 $[M+H]^+$.

[00559] **Стадия f.** К перемешиваемому раствору метил-(1*R*,3*S*,4*R*,6*S*)-4-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (173 мг, 0,27 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (3 M; 0,89 мл, 2,68 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали при 100°C при микроволновом излучении в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли водой, подкисляли до pH 4 с использованием 5% раствора лимонной кислоты и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (C18 InterChim HP, 80 г, 5-70% MeCN в воде с 0,1% HCOOH буферным раствором). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (116 мг, 66%). LCMS (Способ 11): 4,72 минуты, 632,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,03 (bs, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,91 (t, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,43-5,13 (m, 2H), 4,20-3,98 (m, 6H), 3,43 (d, 1H), 3,19-3,01 (m, 3H), 2,90 (d, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,42 (d, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,17 (d, 1H), 1,67-1,42 (m, 2H), 1,08 (s, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,86 (m, 1H), 0,70-0,49 (m, 5H), 0,26 (dd, 1H).

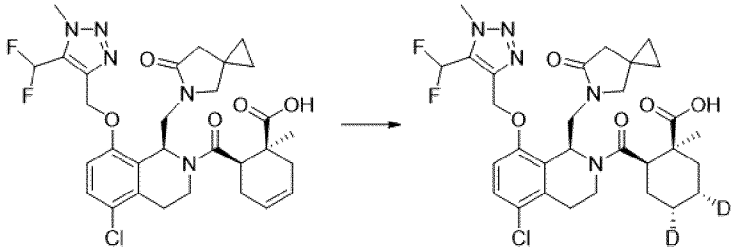
Пример 208. (1*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-4-((S)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновая кислота



[00560] К перемешиваемому раствору метил-(1*S*,3*S*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-

5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоксилата (43 мг, 0,03 ммоль; пример 207, стадия e) в MeOH (0,8 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (3 M; 0,22 мл, 0,33 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали при 100°C при микроволновом излучении в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли водой, подкисляли до pH 4 с использованием 5% раствора лимонной кислоты и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (C18 InterChim HP, 40 г, 5-70% MeCN в воде с 0,1% HCOOH буферным раствором). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 33%). LCMS (Способ 11): 4,92 минуты, 632,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18 (m, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,86 (d, 1H), 5,85 (m, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,31 (bm, 1H), 4,16 (m, 3H), 4,04 (m, 1H), 3,71-3,50 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,92-2,70 (m, 3H), 2,69-2,50 (m, 2H), 2,20 (d, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,82-1,51 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,06-0,95 (m, 1H), 0,94-0,77 (m, 1H), 0,73-0,63 (m, 2H), 0,62-0,47 (m, 2H), 0,47-0,37 (m, 1H), 0,03-0,04 (m, 1H).

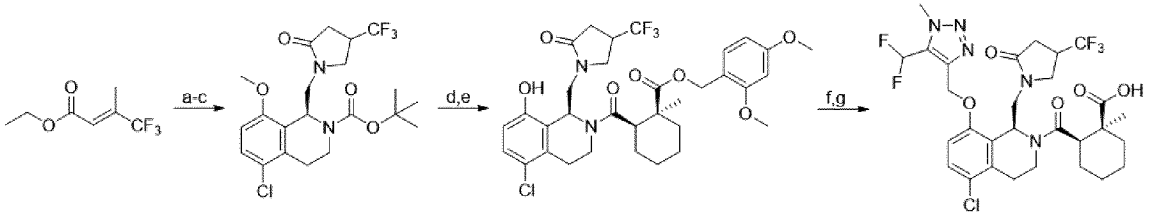
Пример 210. (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксильная-4,5-d_2 кислота



[00561] К перемешиваемому раствору из примера 201 (300 мг, 0,49 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10%; 5,2 мг, 0,05 ммоль). Газообразный дейтерий барботировали через реакционную смесь посредством баллона и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. В течение этого времени через смесь непрерывно барботировали две дополнительные части Pd/C (5,2 мг) и газообразный дейтерий. По истечении этого времени реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в MeOH (10 мл), и добавляли дополнительную часть Pd/C (10%; 5,17 мг, 0,050 ммоль), и газообразный дейтерий барботировали через реакционную смесь посредством баллона, и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали *in vacuo*, затем очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC/Biotage SNAP с 12 г силикагеля, 0-1,5% MeOH в DCM) с последующей колоночной флеш-хроматографией на Interchim Puriflash® 4100 (C18 Puriflash HP с 80 г, 5-70% MeCN в воде с 0,1% муравьиной кислотой) с получением указанного в заголовке соединения (82 мг,

26%). LCMS (Способ 3): 4,57 минуты, 622,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,27 (bs, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,50-5,13 (m, 2H), 4,18 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,21-3,02 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,01 (t, 1H), 0,74-0,47 (m, 4H).

Пример 212. (1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 1)



[00562] Стадия a. Смесь этил-(*E*)-4,4,4-трифтор-3-метил-бут-2-еноата (2,0 г, 11,0 ммоль; CAS: 24490-03-7), NBS (2,15 г, 12,08 ммоль) и AIBN (0,09 г, 0,50 ммоль) в тетрахлорметане (16 мл) нагревали с обратным холодильником с галогеновой лампой в течение 4 ч., затем без галогеновой лампы в течение 16 ч. К смеси добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали с помощью Et_2O. Объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением этил-(*Z*)-3-(бромметил)-4,4,4-трифтор-бут-2-еноата (2,58 г, 81%). ^{1}H ЯМР (301 МГц, $CDCl_3$) δ 6,45 (d, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,33-4,22 (m, 2H), 1,36-1,29 (m, 3H).

[00563] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 58 (1,88 г, 5,75 ммоль) в MeCN (35 мл) добавляли вышеуказанное промежуточное соединение (1,58 г, 6,04 ммоль) и триэтиламин (0,96 мл, 6,9 ммоль) и смесь нагревали при 80°C в течение 25 мин. Смесь концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной обращенно-фазовой колоночной хроматографии на Biotage Isolera One™ (детектор на диодной матрице, 200-400 нм, C18 колонка, 10 г, 20-65% MeCN в воде, 0,1% аммиак в ходе всей стадии) с получением *трет*-бутил-(*S*)-5-хлор-8-метокси-1-((2-оксо-4-(трифторметил)-2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (940 мг, 30%). LCMS (Способ 9a): 2,96 минуты, 361,1 $[M+H-CO_2{}^tBu]^+$.

[00564] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (940 мг, 2,04 ммоль) в IPA (70 мл) добавляли Pd/C (10%; 98 мг, 0,92 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении окружающей среды в течение 7 ч. Смесь фильтровали через Celite® и осадок на фильтре промывали с помощью IPA. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и неочищенный продукт очищали с помощью автоматизированной обращенно-фазовой колоночной хроматографии на Biotage Isolera One (детектор на диодной матрице, 200-400 нм, колонка Zip sphere, 45 г, 0-40% EtOAc в гептанах) с получением *трет*-бутил-(1*S*)-5-хлор-8-метокси-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата в виде двух отдельных диастереоизомеров. Диастереоизомер 1 (256 мг, 26%), LCMS (Способ 9a): 2,86 минуты, 363,1 $[M+H-CO_2{}^tBu]^+$.

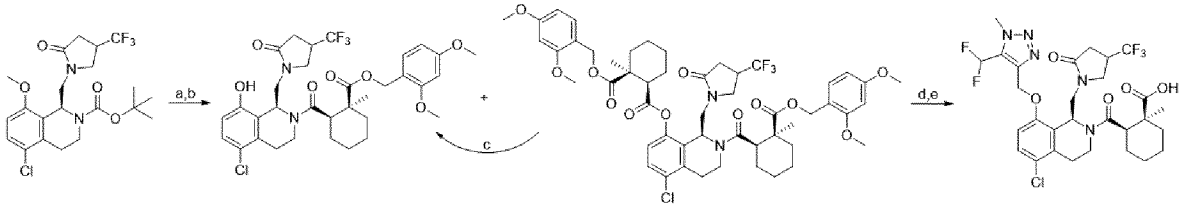
Диастереоизомер 2 (348 мг, 35%), LCMS (Способ 9a): 2,82 минуты, 363,1 $[M+H-CO_2{}^tBu]^+$.

[00565] **Стадия d.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (диастереоизомер 1; 256 мг, 0,55 ммоль) в DCM (34 мл) добавляли трехбромистый бор (1 М в DCM; 11,1 мл, 11,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. В течение 16 ч, охлаждали на ледяной бане (0-5°C) и медленно добавляли MeOH (~10 мл). Смесь концентрировали *in vacuo*, дополнительно добавляли MeOH и смесь снова концентрировали *in vacuo* с получением 1-(((*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-она гидробромида (изомер 1; 237 мг, 82%), используемого без дополнительной очистки. LCMS (Способ 9): 0,65 минуты, 349,1 $[M+H]^+$.

[00566] **Стадия e.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (изомер 1; 217 мг, 0,51 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли промежуточное соединение 33 (230 мг, 0,51 ммоль) и DIPEA (0,18 мл, 1,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 96 ч. Смесь объединяли со смесью из испытания с меньшим масштабом (аналогичные условия для 20 мг вышеуказанного промежуточного соединения), разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством автоматизированной обращенно-фазовой колоночной хроматографии на Biotage Isolera OneTM (детектор на диодной матрице, 200-400 нм, колонка C18, 30 г, 20-80% MeCN в воде, 0,1% аммиак в ходе всей стадии) с получением 2,4-диметоксибензил-(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-гидрокси-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (изомер 2; 120 мг, 26%). LCMS (Способ 9): 1,02 минуты, 665,2 $[M-H]^-$.

[00567] **Стадия f.** Указанное в заголовке соединение (22 мг, 44%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (22 мг, 0,027 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d. LCMS (Способ 4a): 1,29 минуты, 662,6 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,92 (dd, 1H), 5,33-5,22 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H), 3,96-3,76 (m, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,51-2,32 (m, 3H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,73-1,42 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (m, 1H).

Пример 213. (1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 2)



[00568] **Стадия a.** К раствору трет-бутил-(1*S*)-5-хлор-8-метокси-1-((2-оксо-4-

(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (пример 212, стадия с, диастереоизомер 2; 333 мг, 0,72 ммоль) в DCM (44 мл) добавляли трехбромистый бор (1 М в DCM; 14,4 мл, 14,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, охлаждали на ледяной бане (0-5°C) и медленно добавляли MeOH (~3 мл). Смесь концентрировали под вакуумом, дополнительно добавляли MeOH и смесь снова концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт растворяли в DMSO и добавляли 33% водный раствор аммиака (0,1 мл). Смесь оставляли отстояться в течение 5 мин, затем фильтровали через фильтрующий слой. Неочищенный остаток очищали посредством автоматизированной обращенно-фазовой колоночной хроматографии на Biotage Isolera one (детектор на диодной матрице: 200-400 нм, колонка C18, 30 г, 10-40% MeCN в воде, содержащей 0,1% аммиак в ходе всей стадии) с получением 1-(((*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-4-(трифторметил)пирролидин-2-она (изомер 2; 250 мг, количественное определение).

[00569] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (изомер 2; 250 мг, 0,72 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли промежуточное соединение 33 (326 мг, 0,72 ммоль) и DIPEA (0,25 мл, 1,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 96 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством автоматизированной обращенно-фазовой колоночной хроматографии на Biotage Isolera One™ (детектор на диодной матрице: 200-400 нм, колонка C18, 30 г, 20-80% MeCN в воде; 0,1% аммиак в ходе всей стадии) с получением двух продуктов, 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (изомер 2; 51 мг, выход 9%), LCMS (Способ 9): 1,17, 667,3 [M+H]+. 2-((1*S*)-5-хлор-2-((1*R*,2*S*)-2-(((2,4-диметоксибензил)окси)карбонил)-2-метилциклогексан-1-карбонил)-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)-1-(2,4-диметоксибензил) (1*S*,2*R*)-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилата (63 мг, выход 7%), LCMS (Способ 9): 1,36 минуты, 986,5 $[M+H]^+$.

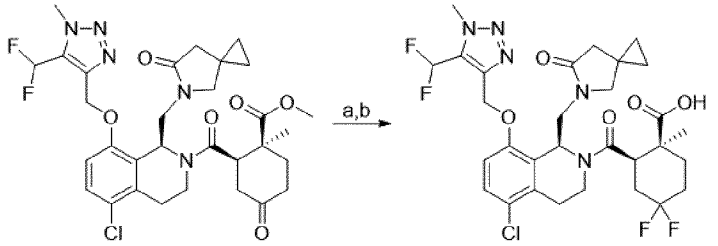
[00570] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору 2-((1*S*)-5-хлор-2-((1R,2S)-2-(((2,4-диметоксибензил)окси)карбонил)-2-метилциклогексан-1-карбонил)-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-8-ил)-1-(2,4-диметоксибензил) (1S,2R)-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилата (63 мг, 0,064 ммоль) в THF (2 мл) добавляли раствор гидроксида лития (15 мг, 0,64 ммоль) в воде (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством автоматизированной обращенно-фазовой колоночной хроматографии на Biotage Isolera one (детектор на диодной матрице: 200-400 нм, колонка C18, 12 г, 20-70% MeCN в воде; 0,1% аммиак в ходе всей стадии) с получением 2,4-диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-хлор-8-

гидрокси-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (изомер 2; 25 мг, 52%) LCMS (Способ 9a): 2,67 минуты, 665,2 [M-H]-.

[00571] **Стадия d.** 2,4-Диметоксибензил-(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат (изомер 2, 22 мг, 64%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (изомер 2; 25 мг, 0,037 ммоль)) с применением процедуры, подобной описанной для примера 143, стадия c. (LCMS (Способ 9a): 2,96 минуты, 812,3 $[M+H]^+$.

[00572] **Стадия e.** Указанное в заголовке соединение (8 мг, 44%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (22 мг, 0,027 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 1, стадия d. LCMS (Способ 4a): 1,28 минуты, 662,56 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,32 (d, 1H), 7,10-6,81 (m, 2H), 5,93 (dd, 1H), 5,30 (m, 1H), 5,23 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,08 (dd, 1H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,76 (dd, 1H), 3,22-3,11 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,83-2,68 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,49 (dd, 1H), 2,41 (dt, 1H), 2,34 (dd, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,71-1,40 (m, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (m, 1H).

Пример 217. (1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4,4-дифтор-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

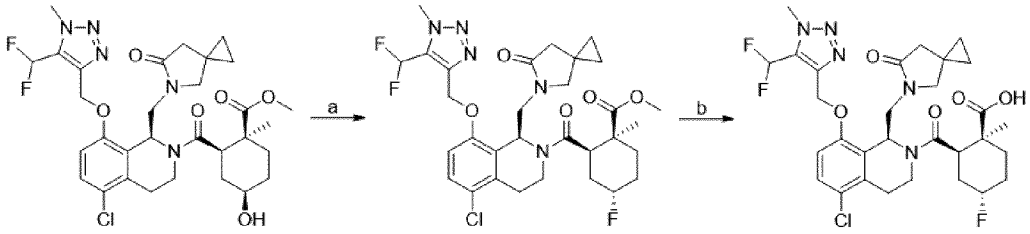


[00573] **Стадия a.** Раствор метил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата (пример 219, стадия j; 199 мг, 0,31 ммоль) в DCM (4 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору DAST (0,11 мл, 0,80 ммоль; CAS: 38078-09-0) в DCM (4 мл) при 0°C в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили посредством добавления по каплям воды (4 мл), нагревали до к. т. и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4,4-дифтор-1-метилциклогексан-

1-карбоксилата (132 мг, 64%). LCMS (Способ 2): 1,76 минуты, 670,3 $[M+H]^+$.

[00574] **Стадия b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (132 мг, 0,20 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (79 мг, 1,97 ммоль) в воде (0,50 мл) и полученную в результате смесь нагревали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 4 с использованием 10% водного раствора лимонной кислоты. Полученный в результате осадок собирали посредством фильтрации и очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 15 мкм, 0-5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали in vacuo. Остаток растворяли в 1:1 MeCN/вода и подвергали высушиванию сублимацией в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 53%). LCMS (Способ 3): 4,56 минуты, 656,3 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,10 (bs, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,74 (dd, 1H), 5,37-5,22 (m, 2H), 4,15 (s, 3H), 4,03-3,85 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,45-3,20 (m, 1H), 3,11 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,58-2,29 (m, 2H), 2,26-1,81 (m, 6H), 1,60 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,66-0,31 (m, 4H).

Пример 218. (1*S*,2*R*,4*S*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-фтор-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

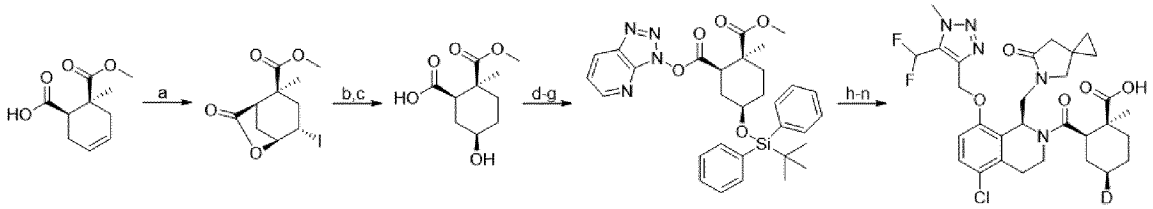


[00575] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору метил-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (пример 219, стадия i; 250 мг, 0,38 ммоль) в DCM (7 мл) добавляли по каплям раствор Deoxo-Fluor® (50% в THF; 0,37 мл, 1 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и гасили посредством добавления по каплям воды, нагревали до к. т. и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (колонка с 40 г силикагеля Puriflash HP, 15 мкМ, 0-5% MeOH в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 53%). LCMS (Способ 2): 1,42 минуты, 674,3 $[M+Na]^+$.

[00576] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (22 мг, 0,03 ммоль) в MeCN (0,400 мл) в атмосфере аргона добавляли йодид натрия (13 мг, 0,08 ммоль) с последующим добавлением по каплям хлортриметилсилана (11

мг, 0,10 ммоль; CAS: 75-77-4). Реакционную смесь нагревали при 60°C в герметично закрытой пробирке в течение 3 ч, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (C18 InterChim HP, 40 г, 5-75% MeCN в воде с буфером на основе 0,1% муравьиной кислоты), затем подвергали высушиванию сублимацией с получением указанного в заголовке соединения (5,5 мг).LCMS (Способ 3) 4,56 минуты, 638,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,28 (bs, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,94 (dd, 1H), 5,35-5,21 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,18 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 4,07-3,88 (m, 2H), 3,43 (d, 1H), 3,20-3,04 (m, 3H), 3,01 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,39 (d, 1H), 2,33-2,17 (m, 2H), 2,10 (d, 1H), 2,01-1,63 (m, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,73-0,45 (m, 4H).

Пример 219. (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая-4-*d* кислота



[00577] **Стадия a.** К раствору промежуточного соединения 39 (250 мг, 1,26 ммоль) в DCM (5 мл) порциями добавляли *N*-йодсукцинимид (295 мг, 1,31 ммоль; CAS: 516-12-1) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали насыщенными растворами тиосульфата натрия и бикарбоната натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-50% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(1*R*,2*S*,4*S*,5*S*)-4-йод-2-метил-7-оксо-6-оксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (131 мг, 32%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,87-4,84 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,01-2,90 (m, 3H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,18 (d, 1H), 1,65 (s, 3H). LCMS (Способ 16): 1,16 минуты, 324,9 $[M+H]^+$.

[00578] **Стадия b.** Перемешиваемый раствор вышеуказанного промежуточного соединения (1,91 г, 5,89 ммоль) в толуоле (17,5 мл) дегазировали аргоном в течение 5 минут. К этому раствору добавляли раствор трис(триметилсилил)силана (1,82 мл, 5,89 ммоль; CAS: 1873-77-4) и AIBN (97 мг, 0,59 ммоль; CAS: 78-67-1) в дегазированном толуоле (2,9 мл) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли 5% водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным вод. раст. бикарбоната натрия и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 80 г

силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(1*R*,2*S*,5*R*)-2-метил-7-оксо-6-оксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (787 мг, 67%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,77 (t, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,96 (d, 1H), 2,32-2,16 (m, 2H), 2,08 (d, 1H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 2H), 1,36 (s, 3H).

[00579] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (390 мг, 1,97 ммоль) в THF (8 мл) и воде (8 мл), охлажденном на ледяной бане, добавляли моногидрат гидроксида лития (91 мг, 2,16 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с использованием 5% лимонной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (1*R*,2*S*,5*R*)-5-гидрокси-2-(метоксикарбонил)-2-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (241 мг, 57%). Водные слои, полученные в результате экстрагирования, объединяли и дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc, промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением второй партии (1*R*,2*S*,5*R*)-5-гидрокси-2-(метоксикарбонил)-2-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (153 мг, 36%). Объединенный продукт (394 мг, 93%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,51-3,43 (m, 1H), 2,33 (dd, 1H), 2,00-1,74 (m, 3H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,38-1,26 (m, 2H), 1,25 (s, 3H).

[00580] **Стадия d.** Бромид бензила (0,16 мл, 1,35 ммоль; CAS: 100-39-0) добавляли к смеси вышеуказанного промежуточного соединения (265 мг, 1,23 ммоль) и карбоната калия (186 мг, 1,35 ммоль) в DMF (3 мл) в атмосфере аргона и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc, этилацетата и объединенные органические соединения промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением 2-бензил-1-метила (1*S*,2*R*,4*R*)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилата (339 мг, 90%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ: 7,36-7,30 (m, 5H), 5,13 (s, 2H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,51 (dd, 1H), 2,25-2,15 (m, 2H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,59-1,56 (m, 1H), 1,46-1,39 (m, 1H), 1,35 (s, 3H).

[00581] **Стадия e.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (339 мг, 1,11 ммоль) в DMF (4,8 мл) в атмосфере аргона добавляли имидазол (226 мг, 3,32 ммоль) и трет-бутил(хлор)дифенилсилан (0,63 мл, 2,43 ммоль; CAS: 58479-61-1) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-10% EtOAc в циклогексане) с получением 2-бензил-1-метил-(1*S*,2*R*,4*R*)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилата (1,03 г, условно количественный). LCMS (Способ 2): 2,01 минуты, 545,3 $[M+H]^+$.

[00582] **Стадия f.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (602 мг, 1,11 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли Pd/C (10%; 100 мг, 0,94 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении окружающей среды в течение 18 ч. Добавляли дополнительную порцию Pd/C (10%; 100 мг, 0,94 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали при 40°C в течение 4 с в атмосфере водорода. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли IMS и фильтровали через Celite®. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очищали с помощью колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-50% EtOAc в циклогексане) с получением (1*R*,2*S*,5*R*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(метоксикарбонил)-2-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (412 мг, 82%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67-7,63 (m, 4H), 7,44-7,34 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,71-3,66 (m, 1H), 2,39-2,36 (m, 1H), 2,22-2,01 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,44-1,34 (m, 1H), 1,26-1,23 (m, 4H), 1,22-1,17 (m, 1H), 1,03 (s, 9H). LCMS (Способ 2): 1,77 минуты, 477,2 $[M+Na]^+$.

[00583] **Стадия g.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (412 мг, 0,91 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (379 мг, 1,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 5 мин. К этой смеси добавляли DIPEA (0,17 мл, 1 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-50% EtOAc в циклогексане) с получением 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-(1*S*,2*R*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилата (471 мг, 91%). LCMS (Способ 2): 1,88 минуты, 595,2 $[M+Na]^+$.

[00584] **Стадия h.** К перемешиваемому раствору (*S*)-5-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорида (пример 110, стадия b; 525 мг, 1,08 ммоль) и вышеуказанного промежуточного соединения (739 мг, 1,29 ммоль) в DMF (4,4 мл) добавляли DIPEA (0.37 мл, 2,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 4 дней. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г

силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(1*S*,2*R*,4*R*)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (669 мг, 70%). LCMS (Способ 2): 1,96 минуты, 910,3 $[M+Na]^+$.

[00585] **Стадия i.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (669 мг, 0,75 ммоль) в THF (12,8 мл) добавляли раствор фторида тетрабутиламмония (1 M в THF; 6,5 мл, 6,5 ммоль; CAS: 429-41-4) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь оставляли для охлаждения до к. т., разбавляли водой, экстрагировали в EtOAc и объединенные органические слои промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM) с получением метил-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (406 мг, 83%). LCMS (Способ 2): 1,25 минуты, 650,3 $[M+H]^+$.

[00586] **Стадия j.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (400 мг, 0,62 ммоль) в DCM (6 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (339 мг, 0,800 ммоль; CAS: 87413-09-0) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли раствором тиосульфата натрия, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбоксилата (365 мг, 92%). LCMS (Способ 2): 1,30 минуты, 648,3 $[M+H]^+$.

[00587] **Стадия k.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (150 мг, 0,23 ммоль) в метаноле-d_4 (3,0 мл) при 0°C добавляли бородейтерид натрия (12 мг, 0,28 ммоль; CAS: 15681-89-7) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-5% MeOH в DCM) с получением метил-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоксилат-4-*d* (131 мг, 87%). LCMS (Способ 2): 1,27 минуты, 651,3 $[M+H]^+$.

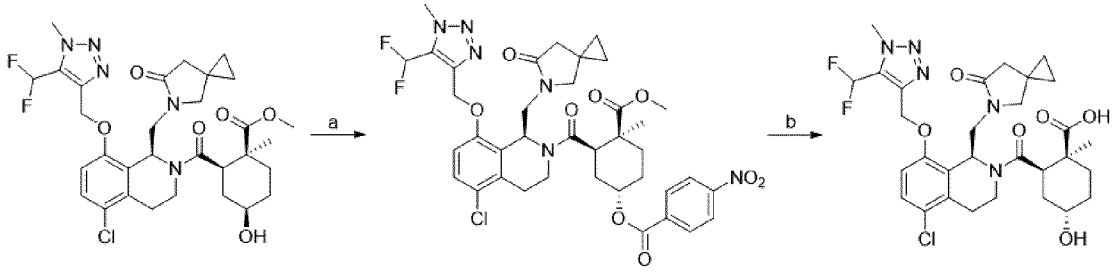
[00588] **Стадия l.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (80 мг, 0,12 ммоль) в THF (4 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли раствор сероуглерода (5 M в THF; 0,06 мл, 0,310 ммоль; CAS: 75-15-0) с последующим добавлением гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 12 мг, 0,31 ммоль; CAS: 75-15-0) и реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, обеспечивали нагревание до к. т. и перемешивали в течение дополнительного 0,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, обрабатывали йодметаном (0,02 мл, 0,310 ммоль), обеспечивали нагревание до к. т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин-2-карбонил)-1-метил-4-(((метилтио)карбонотиоил)окси)циклогексан-1-карбоксилат-4-*d* (77 мг, 85%). LCMS (Способ 2): 1,60 минуты, 741,3 $[M+H]^+$.

[00589] **Стадия m.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (175 мг, 0,24 ммоль) и AIBN (7,74 мг, 0,050 ммоль; CAS: 78-67-1) в толуоле (5 мл) в атмосфере аргона добавляли трис(триметилсилил)силан (0,09 мл, 0,280 ммоль; CAS: 1873-77-4) и реакционную смесь нагревали при 100°C в герметично закрытом флаконе в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли 5% водным раствором лимонной кислоты, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой, насыщенным вод. раст. бикарбоната натрия и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(1*S*,2*R*,4*S*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилат-4-*d* (122 мг, 81%). LCMS (Способ 2): 1,46 минуты, 635,3 $[M+H]^+$.

[00590] **Стадия n.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (122 мг, 0,190 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (77 мг, 1,92 ммоль) в воде (0,5 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и остаток разбавляли водой и подкисляли до pH 4 с применением 10% водного раствора лимонной кислоты. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 25 г силикагеля,

15 мкм, 0-100% EtOAc в циклогексане). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в 1:1 MeCN/вода и подвергали высушиванию сублимацией в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 45%). LCMS (Способ 3): 4,56 минуты, 621,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,26 (bs, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,37-5,21 (m, 2H), 4,18 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,20-3,02 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,69-1,47 (m, 3H), 1,39-1,21 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,72-0,48 (m, 4H).

Пример 220. (1*S*,2*R*,4*S*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

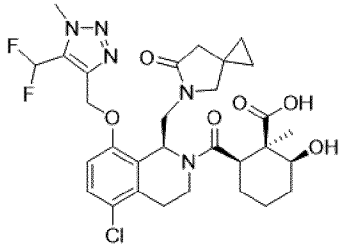


[00591] **Стадия a.** К раствору метил-(1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (пример 219, стадия i, 100 мг, 0,15 ммоль), 4-нитробензойной кислоты (51 мг, 0,31 ммоль) и трифенилфосфина (80,79 мг, 0,31 ммоль) в THF (2 мл) в атмосфере аргона по каплям добавляли DIAD (0,06 мл, 0,310 ммоль; CAS: 2446-83-5) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 40 г силикагеля, 0-100% EtOAc/IMS (3:1) в циклогексане). Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением (1*S*,3*R*,4*S*)-3-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-(метоксикарбонил)-4-метилциклогексил-4-нитробензоата (95 мг, 77%). LCMS (Способ 2): 1,58 минуты, 799,3 $[M+H]^+$.

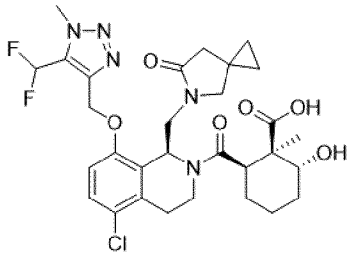
[00592] **Стадия b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (95 мг, 0,12 ммоль) в MeOH (1,6 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (48 мг, 1,19 ммоль) в воде (0,40 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*, и остаток разбавляли водой, и подкисляли до pH 4 с использованием 10% водного раствора лимонной кислоты, и экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои

высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 15 мкм, 0-5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в 1:1 MeCN/вода и подвергали высушиванию сублимацией в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 59%). LCMS (Способ 3): 3,96 минуты, 636,5 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,92 (bs, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,76 (dd, 1H), 5,39-5,22 (m, 2H), 4,35 (d, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,02-3,88 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,42-3,25 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,43-2,19 (m, 2H), 2,14 (d, 1H), 1,78-1,63 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 0,66-0,35 (m, 4H).

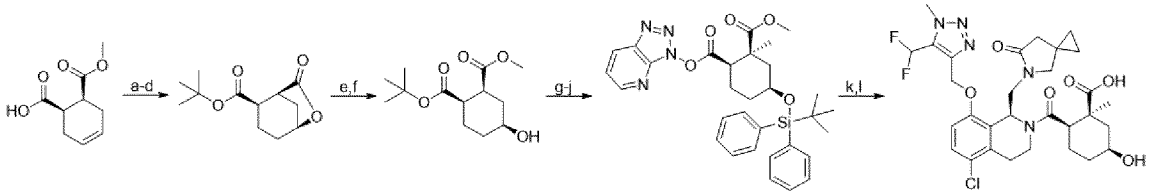
Пример 221. (1*R*,2*R*,6*S*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



Пример 222. (1*R*,2*R*,6*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



Пример 223. (1*S*,2*R*,5*S*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00593] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору (1*R*,6*S*)-6-метоксикарбонилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты (5,00 г, 27,2 ммоль; CAS: 88335-93-7) в толуоле (70 мл) в атмосфере аргона при нагревании до 110°C добавляли по каплям 1,1-ди-*трет*-бутокси-*N*, *N*-диметилметиламин (5,52 г, 27,2 ммоль; CAS: 36805-97-7) и

полученную в результате смесь перемешивали при 110°C в атмосфере аргона в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и последовательно промывали водой, насыщ. раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением 1-(*трет*-бутил) 2-метил-(1*R*,2*S*)-циклогекс-4-ен-1,2-дикарбоксилата (4,17 г, 63%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 5,67 (d, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

[00594] **Стадия b.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (4,17 г, 17,4 ммоль) в THF (82 мл) добавляли раствор моногидрата гидроксида лития (728 мг, 17,4 ммоль) в воде (82 мл) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH ~3 с использованием 10% водного раствора лимонной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (1*S*,6*R*)-6-(*трет*-бутоксикарбонил)циклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты (3,16 г, 76%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,11 (br. s, 1H), 5,70-5,67 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,59-2,47 (m, 2H), 2,38-2,28 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

[00595] **Стадия c.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (3,9 г, 17,2 ммоль) в DCM (45 мл) добавляли порциями *N*-йодсукцинимид (4,03 г, 17,9 ммоль) и полученную в результате смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали *in vacuo* с получением *трет*-бутил-(1*S*,2*R*,4*R*,5*R*)-4-йод-7-оксо-6-оксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (4,43 г, 69%). LCMS (Способ 2): 1,38 минуты, 374,9 $[M+Na]^+$.

[00596] **Стадия d.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (4,43 г, 12,6 ммоль) в толуоле (128 мл), дегазированном с помощью аргона (в течение 5 мин.), добавляли раствор трис(триметилсилил)силана (3,88 мл, 12,6 ммоль; CAS: 1873-77-4) и AIBN (206 мг, 1,26 ммоль; CAS: 78-67-1) в дегазированном толуоле (8 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 4 ч., охлаждали до к. т., разбавляли 5% водным раствором лимонной кислоты и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои разделяли, промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (колонка Puriflash HP с 120 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением *трет*-бутил-(1*S*,2*R*,5*S*)-7-оксо-6-оксабицикло[3.2.1]октан-2-карбоксилата (2,2 г, 76%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,80 (t, 1H), 3,04 (d, 1H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,14-1,87 (m, 3H), 1,77 (d, 1H), 1,56-1,55 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

[00597] **Стадия e.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (1,48 г, 6,54 ммоль) в THF (26 мл) и воде (26 мл), охлажденном на ледяной бане, добавляли моногидрат гидроксида лития (302 мг, 7,19 ммоль) и полученную в результате смесь

перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с использованием 5% водного раствора лимонной кислоты, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (1*S*,2*R*,5*S*)-2-(*трет*-бутоксикарбонил)-5-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты (1,74 г, 98%). LCMS (Способ 2): 0,88 минуты, 243,1 $[M-H]^-$.

[00598] **Стадия f.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (1,0 г, 4,09 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере аргона добавляли йодметан (0,28 мл, 4,5 ммоль) и карбонат калия (622 мг, 4,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Дополнительно добавляли карбонат калия (622 мг, 4,5 ммоль) и йодметан (0,28 мл, 4,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Дополнительно добавляли карбонат калия (622 мг, 4,5 ммоль) и йодметан (0.28 мл, 4,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 2 ч. Дополнительно добавляли карбонат калия (622 мг, 4,5 ммоль) и йодметан (0,28 мл, 4,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 14 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 80 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением 1-(*трет*-бутил)-2-метил (1*R*,2*S*,4*S*)-4-гидроксициклогексан-1,2-дикарбоксилата (860 мг, 77%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,62 (d, 1H), 3,57-3,57 (m, 3H), 3,46-3,36 (m, 1H), 2,87 (q, 1H), 2,58 (d, 1H), 1,99-1,98 (m, 2H), 1,65-1,45 (m, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,09 (td, 1H).

[00599] **Стадия g.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (850 мг, 3,29 ммоль) в DMF (11 мл) в атмосфере аргона добавляли имидазол (717 мг, 10,5 ммоль) и *трет*-бутил(хлор)дифенилсилан (1,37 мл, 5,26 ммоль; CAS: 58479-61-1) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (колонка InterChim HP с 80 г силикагеля, 0-10% EtOAc в циклогексане) с получением 1-*(трет*-бутил)-2-метил-(1*R*,2*S*,4*S*)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклогексан-1,2-дикарбоксилата (950 мг, 56%). LCMS (Способ 2): 1,99 минуты, 519,3 $[M+Na]^+$.

[00600] **Стадия h.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (810 мг, 1,63 ммоль) в DCM (60,353 мл) в атмосфере аргона при 0°C добавляли 2,6-лутидин (3,61 мл, 31,0 ммоль; CAS: 108-48-5) с последующим добавлением по каплям триметилсилилтрифторметансульфоната (2,8 мл, 15,49 ммоль; CAS: 27607-77-8) и реакционную смесь перемешивали при температурах от 0°C до к. т. в атмосфере аргона в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, разбавляли насыщенным раствором

$NaHCO_3$ и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали 10% раствором лимонной кислоты, водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (1*R*,2*S*,4*S*)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(метоксикарбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты (695 мг, 92%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,44-9,47 (br. s, 1H), 7,68-7,64 (m, 4H), 7,44-7,34 (m, 6H), 3,76-3,66 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,86 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,29-2,10 (m, 2H), 2,05-2,04 (m, 2H), 1,59-1,41 (m, 2H), 1,06-1,05 (m, 9H).

[00601] **Стадия i.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (690 мг, 1,57 ммоль) в безводном THF (6 мл), охлажденном до -25°C в атмосфере аргона, добавляли по каплям раствор диизопропиламида лития (1,0 M в THF/смесь гексанов; 3,92 мл, 3,92 ммоль; CAS: 4111-54-0) и реакционную смесь перемешивали при -25°C в течение 30 мин. К этой смеси добавляли по каплям йодметан (0,29 мл, 4,7 ммоль) и обеспечивали медленное нагревание раствора до 15°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали с помощью 10% водного раствора лимонной кислоты, солевого раствора, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением (1*R*,2*S*,4*S*)-4-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-(метоксикарбонил)-2-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты (720 мг, 99%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,66 (br. s, 1H), 7,69-7,65 (m, 4H), 7,44-7,35 (m, 6H), 3,83-3,75 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,63 (t, 1H), 2,28-2,13 (m, 2H), 1,78-1,56 (m, 3H), 1,49-1,32 (m, 2H), 1,06 (s, 11H).

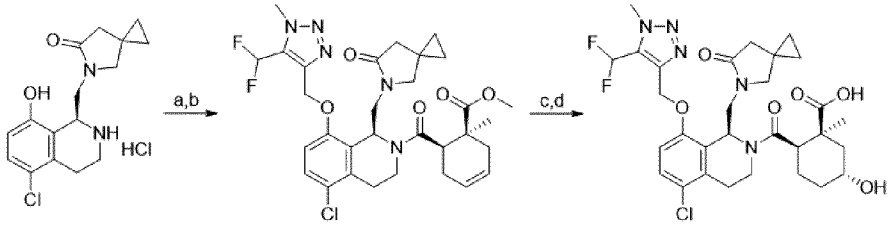
[00602] **Стадия j.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (709 мг, 1,56 ммоль) в DMF (3 мл) при к. т. в атмосфере аргона добавляли HATU (652 мг, 1,72 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин. К этой смеси добавляли DIPEA (0,3 мл, 1,72 ммоль) и смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (колонка Puriflash HP с 80 г силикагеля, 0-50% EtOAc в циклогексана) с получением 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1-метил-(1*S*,2*R*,5*S*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-1-метилциклогексан-1,2-дикарбоксилата (630 мг, 67%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,72 (dd, 1H), 8,41 (dd, 1H), 7,70-7,66 (m, 4H), 7,45-7,35 (m, 7H), 3,87-3,81 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,13 (dd, 1H), 2,46-2,39 (m, 1H), 2,25 (dd, 1H), 1,96-1,82 (m, 1H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,05 (s, 9H).

[00603] **Стадия k.** К перемешиваемому раствору (*S*)-5-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она гидрохлорида (пример 110, стадия b; 310 мг, 0,63 ммоль) в DMF (13 мл) добавляли вышеуказанное промежуточное соединение (436 мг, 0,76 ммоль) и DIPEA (0,27 мл, 1,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере аргона в течение 3,5 дней. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные

органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (колонка Puriflash HP с 80 г силикагеля, 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением метил-(1*S*,2*R*,5*S*)-5-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (880 мг, условно количественный). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,70-7,65 (m, 4H), 7,44-7,33 (m, 6H), 7,24 (d, 1H), 6,98-6,92 (m, 2H), 5,84 (dd, 1H), 5,27 (dd, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,07 (dd, 1H), 3,82-3,78 (m, 2H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,11-3,04 (m, 2H), 2,92-2,72 (m, 3H), 2,56 (t, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,22 (d, 1H), 1,83 (dd, 1H), 1,69-1,52 (m, 2H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 0,92 (s, 3H), 0,79-0,70 (m, 2H), 0,66-0,55 (m, 2H).

[00604] **Стадия l.** К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (60 мг, 0,07 ммоль) в MeOH (4,2 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (32 мг, 0,81 ммоль) в воде (0,48 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 15 ч., затем концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли водой, подкисляли до pH 4 с использованием 5% водного раствора лимонной кислоты и полученный осадок собирали посредством фильтрации. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (C18 InterChim HP, 40 г, 5-70% MeCN в воде с 0,1% HCOOH буферным раствором). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и подвергали высушиванию сублимацией в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 36%). LCMS (Способ 3): 3,70 минуты, 636,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,96 (dd, 1H), 5,37-5,17 (m, 2H), 4,18 (m, 3H), 4,16-3,96 (m, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,86-2,67 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,87-1,22 (m, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,73-0,49 (m, 4H).

Пример 224. (1*S*,2*R*,5*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00605] **Стадия a.** К перемешиваемому раствору смеси промежуточного соединения 36 (2,16 г, 6,29 ммоль) в DMF (39 мл) добавляли промежуточное соединение 40 (1,99 г, 6,29 ммоль), DIPEA (2,19 мл, 12,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере азота в течение 28 ч. Реакционную смесь разбавляли солевым раствором, экстрагировали с помощью EtOAc и концентрировали *in vacuo*. С помощью очистки посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+

(колонка Puriflash HC с 80 г силикагеля, 0-10% MeOH в DCM) получали метил-(1*S*,6*R*)-6-((*S*)-5-хлор-8-гидрокси-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксилат (1,64 г, 53%). LCMS (Способ 18): 1,43 минуты, 487,3 $[M+H]^+$.

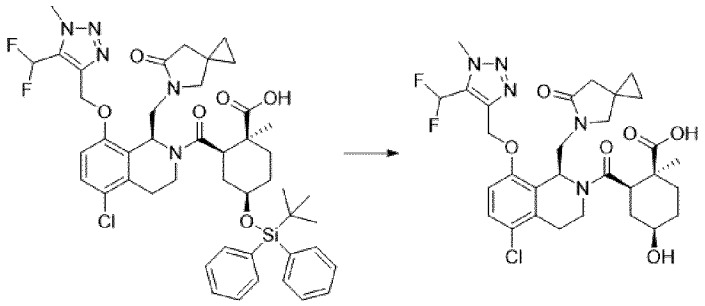
[00606] **Стадия b.** Метил-(1*S*,6*R*)-6-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксилат (2,03 г, 95%) получали из вышеуказанного промежуточного соединения (1,64 г, 3,37 ммоль) с применением процедуры, подобной описанной для примера 11, стадия b. LCMS (Способ 16): 1,42 минуты, 632,3 $[M+H]^+$.

[00607] **Стадия c.** К перемешиваемому раствору метил-(1*S*,6*R*)-6-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксилата (пример 201, стадия c; 304 мг, 0,48 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C добавляли по каплям комплекс диметилсульфида борана (0,09 мл, 0,96 ммоль; CAS: 13292-87-0) и смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. К этой смеси добавляли по каплям гидроксид натрия (0,8 мл, 2,4 ммоль) с последующим добавлением раствора пероксида водорода (30 вес % в воде; 0,24 мл, 2,4 ммоль; CAS: 7722-84-1). Смесь перемешивали в течение 4 ч., затем разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические слои промывали бисульфитом натрия, солевым раствором, высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 0-2% MeOH в DCM) с получением метил-(1*S*,2*R*,5*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (50 мг, 12%). ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26 (d, 1H), 6,99 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,25 (q, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,26-4,19 (m, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,49 (d, 1H), 3,14-3,07 (m, 1H), 3,03-2,89 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,23 (d, 1H), 2,09-1,91 (m, 3H), 1,44-1,31 (m, 2H), 1,29-1,24 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,67-0,52 (m, 4H).

[00608] **Стадия d.** К раствору вышеуказанного промежуточного соединения (45 мг, 0,070 ммоль) в MeOH (0,80 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (28 мг, 0,69 ммоль) в воде (0,20 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 15 ч. Смесь концентрировали *in vacuo*, разбавляли водой, и подкисляли до pH 4 с использованием 5% водного раствора лимонной кислоты, и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали (Na_2SO_4) и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флеш-хроматографии на InterChim 4125 (C18 InterChim HP, 40 г, 5-70% MeCN в воде с 0,1% HCOOH буферным раствором). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и подвергали высушиванию сублимацией в

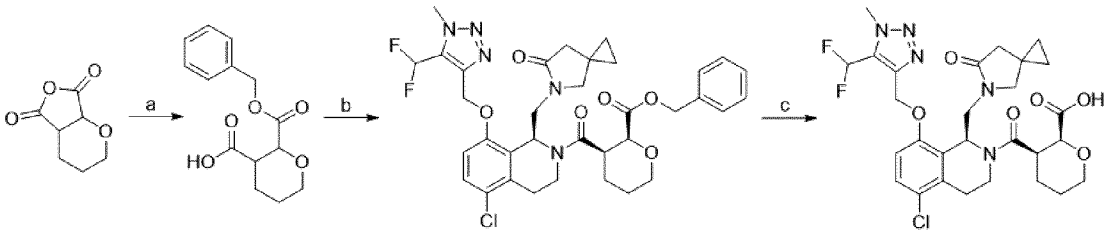
течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 33%). LCMS (Способ 3): 3,91 минуты, 636,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,36 (bs, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,39-5,21 (m, 2H), 4,17 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 4,07-3,81 (m, 3H), 3,42 (d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,13-3,02 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,41 (d, 1H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,78-1,44 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 1,05 (dd, 1H), 0,75-0,47 (m, 4H).

Пример 225. (1*S*,2*R*,4*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота



[00609] К перемешиваемому раствору метил-(1*S*,2*R*,4*R*)-4-((трет-бутилдифенилсилил)окси)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоксилата (пример 219, стадия h; 50 мг, 0,06 ммоль) в MeOH (3,5 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (23 мг, 0,56 ммоль) в воде (0,50 мл) и реакционную смесь нагревали при 100°C в условиях микроволнового излучения в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали in vacuo, разбавляли водой, подкисляли до pH 4 с применением 5% водного раствора лимонной кислоты и полученный осадок собирали посредством фильтрации. Осадок очищали посредством колоночной флеш-хроматографии на Teledyne ISCO CombiFlash® Rf+ (колонка Puriflash HC с 12 г силикагеля, 15 мкм, 0-5% MeOH в DCM). Фракции, содержащие требуемый продукт, объединяли и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в 1:1 MeCN/вода и подвергали высушиванию сублимацией в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, 38%). LCMS (Способ 3): 4,08 минуты, 636,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,91 (bs, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,78 (dd, 1H), 5,41-5,23 (m, 2H), 4,62 (d, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,05 (dd, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,44-3,19 (m, 1H), 3,05-2,78 (m, 3H), 2,77-2,57 (m, 2H), 2,22-2,09 (m, 2H), 1,93-1,44 (m, 5H), 1,33 (m, 1H), 0,94 (s, 3H), 0,67-0,35 (m, 4H).

Пример 226. (2*S*,3*R*)-3-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновая кислота



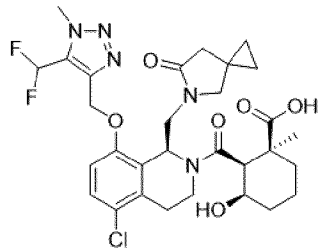
[00610] **Стадия a.** Бензиловый спирт (0,17 мл, 1,67 ммоль) добавляли к раствору тетрагидро-2*H*-фуро[3,4-*b*]пиран-5,7-диона (промежуточное соединение для примеров 140 и 226; 260 мг, 1,67 ммоль) в толуоле (6,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный материал очищали на Isolera (Biotage Silica ZIPSphere, 10 г, 0-80% EtOAc в гептане) с получением 2-((бензилокси)карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-карбоновой кислоты (340 мг, 70%). ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37-7,32 (m, 5H), 5,29-5,18 (q, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,14-4,05 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,34-2,28 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 1H).

[00611] **Стадия b.** К перемешиваемому раствору HATU (110 мг, 0,29 ммоль) и DIPEA (0,24 мл, 1,36 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли (*S*)-5-((5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]-гептан-6-она гидрохлорид (пример 110, стадия b; 123 мг, 0,23 ммоль) и вышеуказанное промежуточное соединение (60 мг, 0,230 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 5 дней, разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой, солевым раствором, высушивали над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (способ 6; 0,1% NH_4OH от 63% до 44% в MeCN в течение 12 минут) с получением бензил-3-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоксилата в виде двух изомеров. Изомер 1 (34 мг, выход 21%): LCMS (Способ 9a): 2,32 минуты, 698,31 $[M+H]^+$. Изомер 2 (56 мг, 35% выход): LCMS (Способ 9a): 2,41 минуты, 698,32 $[M+H]^+$.

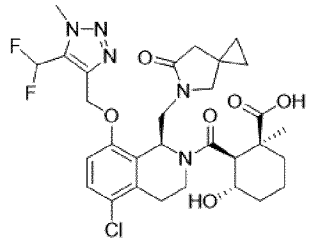
[00612] **Стадия c.** TJM-003-096. К перемешиваемому раствору вышеуказанного промежуточного соединения (изомер 1) (34 мг, 0,05 ммоль) в EtOH (2 мл) добавляли Pd/C (10%; 3 мг, 0,02 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 40 минут. Реакционную смесь фильтровали через Celite® и осадок на фильтре дополнительно промывали с помощью IMS. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали посредством препаративной HPLC (способ 6) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 мг, 5%). UPLC (способ 13): 1,94 мин., 608,2 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27-7,20 (m, 1H), 6,94 (t, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,40-5,16 (m, 2H), 4,23-3,70 (m, 8H), 3,66-3,41 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,27 (m, 2H), 2,11-1,14 (m, 4H), 0,78-0,43 (m, 4H).

Пример 227. (1*S*,2*S*,3*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

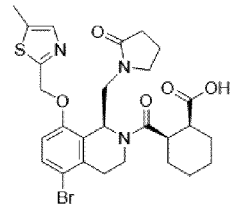
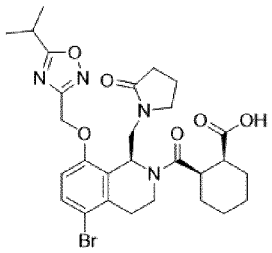


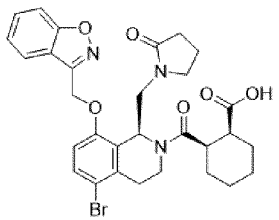
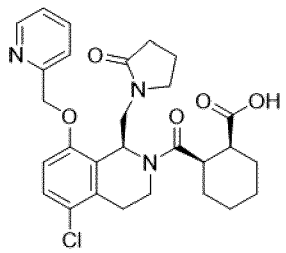
Пример 228. (1*S*,2*S*,3*S*)-2-((*S*)-5-Хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота

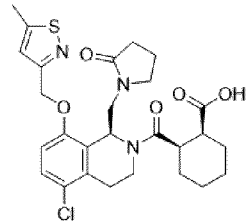
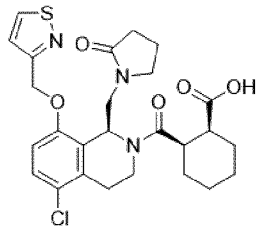


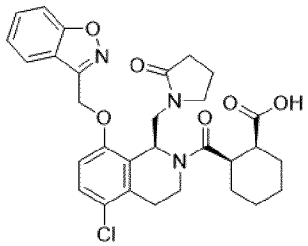
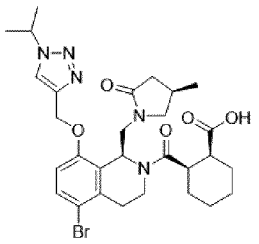
[00613] Соединения, представленные в таблице 3, синтезировали посредством способов, аналогичных способам из примеров выше.

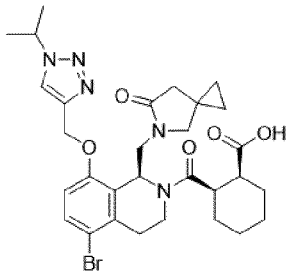
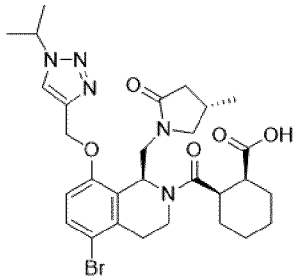
Таблица 3

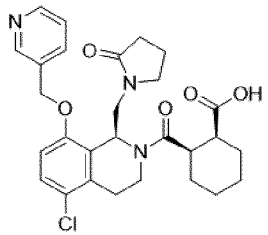
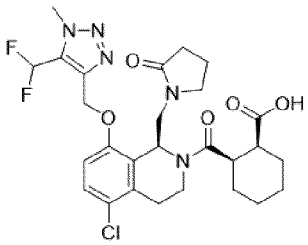
Прим.	Структура	Название	Аналог из примера	1H ЯМР δ ppm	LCMS
65		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((5-метилтиазол-2-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	64	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,64 (bs, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,44 (d, 1H), 5,36 (d, 1H), 4,01-3,85 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,38-3,22 (m, 1H), 3,17-3,03 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,48 (d, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,26-1,98 (m, 3H), 1,97-1,63 (m, 5H), 1,58-1,38 (m, 2H), 1,29-1,09 (m, 2H).	Способ 3: 4,20 минуты, 590,0 $[M+H]^+$
66		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	64	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,70 (bs, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,02-3,84 (m, 2H), 3,69-3,51 (m, 2H), 3,41-3,26 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25-1,96 (m, 3H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 3H), 1,57-1,38 (m,	Способ 3: 4,48 минуты, 603,0 $[M+H]^+$

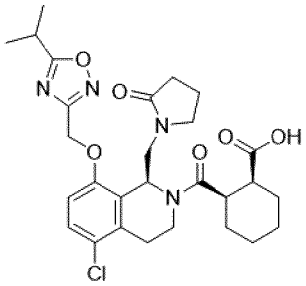
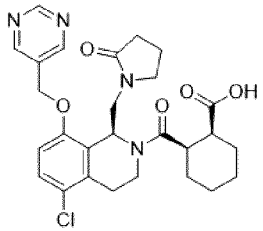
				2H), 1,36-1,32 (m, 6H), 1,27-1,07 (m, 2H).	
67		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	64	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (bs, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,43-3,15 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,82-1,57 (m, 5H), 1,49 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,30-1,01 (m, 2H).	Способ 1: 4,57 минуты, 610,0 $[M+H]^+$
69		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	64	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,72 (bs, 1H), 8,61 (m, 1H), 7,92 (td, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,94 (dd, 1H), 5,26-5,17 (m, 2H), 3,97 (dd, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,41-3,20 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,26-	Способ 3: 3,62 минуты, 526,1 $[M+H]^+$

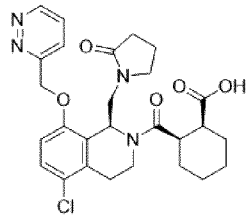
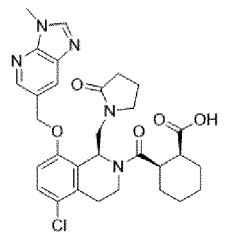
				1,96 (m, 3H), 1,94-1,62 (m, 5H), 1,52 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,28-1,08 (m, 2H).	
70		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-метилизотиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	64	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,71 (bs, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,02 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,44-3,20 (m, 1H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,35 (m, 1H), 2,27-2,08 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,96-1,62 (m, 5H), 1,51 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,29-1,08 (m, 2H).	Способ 3: 4,34 минуты, 546,1 $[M+H]^+$
71		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-(изотиазол-3-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	64	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,71 (bs, 1H), 9,16 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,40-3,25 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 2H), 2,02 (m, 1H),	Способ 3: 4,12 минуты, 532,1 $[M+H]^+$

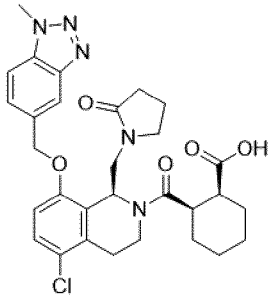
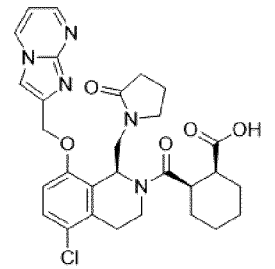
				1,95-1,62 (m, 5H), 1,52 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,28-1,07 (m, 2H).	
72		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	64	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,71 (bs, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,62 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,39-3,27 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,19-2,03 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,82-1,57 (m, 5H), 1,50 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,28-1,01 (m, 2H).	Способ 1: 4,50 минуты, 566 $[M+H]^+$
75		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	64	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,70 (bs, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,76 (dd, 1H), 5,25-5,10 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,39-3,24 (m, 1H), 3,02-2,87 (m, 3H), 2,82-2,61 (m, 2H), 2,40-2,18 (m, 3H), 2,10 (m, 1H), 1,81-1,61 (m,	Способ 3: 4,14 минуты, 616 $[M+H]^+$

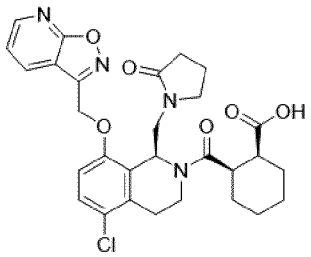
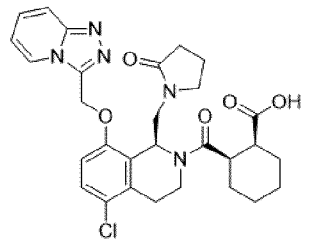
				4H), 1,57-1,32 (m, 8H), 1,31-1,10 (m, 2H), 0,96 (d, 3H).	
76		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	135	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,71 (bs, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 5,79 (dd, 1H), 5,23-5,10 (m, 2H), 4,84 (m, 1H), 4,04-3,87 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 3,41-3,24 (m, 2H), 3,04 (dd, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,27-2,04 (m, 3H), 1,81-1,62 (m, 3H), 1,58-1,31 (m, 8H), 1,30-1,10 (m, 2H), 0,59 (m, 1H), 0,55-0,47 (m, 2H), 0,44 (m, 1H).	Способ 3: 4,21 минуты, 628 $[M+H]^+$
77		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*S*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	64 отделено на последней стадии от соединения из примера 75	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,14 (bs, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,77 (dd, 1H), 5,24-5,10 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,82-2,56 (m, 2H), 2,55-2,42 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,24-2,02 (m, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,76-1,62 (m, 3H), 1,56-1,33 (m, 8H), 1,15 (m,	Способ 3: 4,12 минуты, 616 $[M+H]^+$.

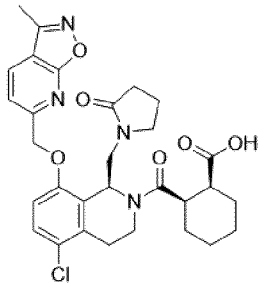
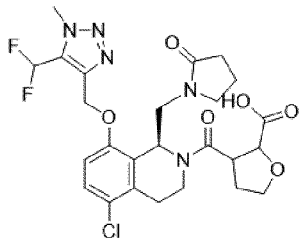
				2H), 0,96 (d, 3H).	
78		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	68	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (bs, 1H), 8,76 (d, 1H), 8,60 (dd, 1H), 7,97 (dt, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,43-3,27 (m, 2H), 3,02 (dd, 1H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,70 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,91-1,62 (m, 5H), 1,50 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,27-1,05 (m, 2H).	Способ 3: 3,17 минуты, 526,2 $[M+H]^+$
82		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	68	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,58 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,93 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,48-3,27 (m, 2H), 2,95 (dd, 1H), 2,90-2,65 (m, 3H), 2,23-2,08 (m, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,90-1,62 (m, 5H), 1,52-1,31 (m, 2H), 1,29-1,10 (m, 2H).	Способ 3: 3,93 минуты, 580,2 $[M+H]^+$

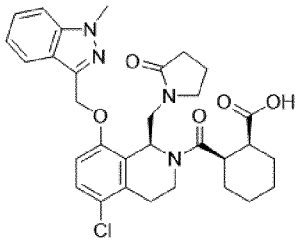
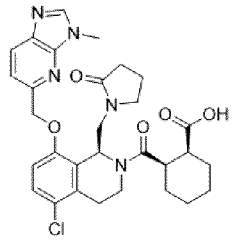
83		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	68	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,71 (bs, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,02-3,85 (m, 2H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,43-3,24 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,76-2,63 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,25-2,08 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,77-1,64 (m, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,34 (m, 6H), 1,25-1,10 (m, 2H).	Способ 3: 4,39 минуты, 559,3 $[M+H]^+$
85		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиримидин-5-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	11	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,65 (bs, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,48-3,12 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,91-2,78 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,23-2,05 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 1,91-1,63 (m, 5H), 1,51 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,27-1,06 (m, 2H).	Способ 3: 3,62 минуты, 527,2 $[M+H]^+$

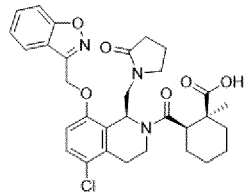
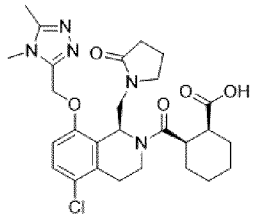
88		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридазин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	11	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (bs, 1H), 9,26 (dd, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,84 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,91 (dd, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,42 (d, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,39-3,24 (m, 1H), 3,12 (dd, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,25-2,07 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,93-1,62 (m, 5H), 1,52 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,27-1,08 (m, 2H).	Способ 3: 3,57 минуты, 527,2 $[M+H]^+$
89		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	11	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,76 (bs, 1H), 8,57 (d, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,34 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,91-3,81 (m, 4H), 3,62 (m, 1H), 3,48-3,16 (m, 2H), 3,03 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,77-1,60 (m, 5H), 1,49 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,26-1,05 (m, 2H).	Способ 3: 3,55 минуты, 580,3 $[M+H]^+$

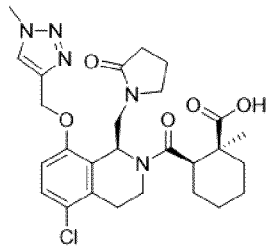
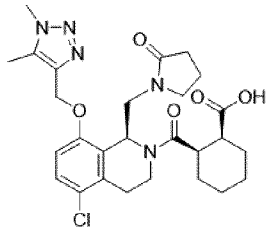
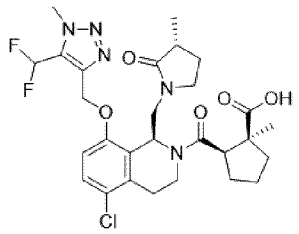
90		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	11	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,70 (bs, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (dd, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,92 (dd, 1H), 5,35 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,96 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,48-3,18 (m, 2H), 3,08 (dd, 1H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,20-2,06 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 5H), 1,49 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,24-1,09 (m, 2H).	Способ 11: 1,25 минуты, 578,0 $[M-H]^-$
92		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-(имидазо[1,2-*a*]пиримидин-2-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	11	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,72 (bs, 1H), 9,02 (dd, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 5,92 (dd, 1H), 5,33 (s, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,44-3,24 (m, 1H), 3,21 (dd, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,23-2,07 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,87-1,65 (m, 5H), 1,50 (m, 1H), 1,42 (m, 1H),	Способ 3: 3,26 минуты, 566,2 $[M+H]^+$

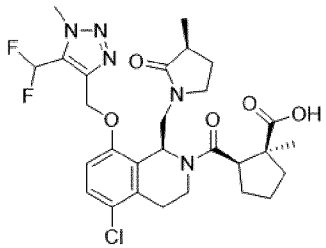
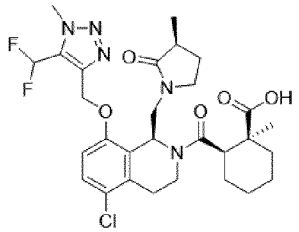
				1,24-1,10 (m, 2H).	
93		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-(изоксазоло[5,4-*b*]пиридин-3-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	11	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,73 (bs, 1H), 8,74 (dd, 1H), 8,57 (dd, 1H), 7,60 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,63 (m, 1H), 3,45-3,19 (m, 2H), 3,01 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,22-2,05 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 5H), 1,50 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,26-1,06 (m, 2H).	Способ 11: 3,18 минуты, 567,3 $[M+H]^+$
94		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	11	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,69 (bs, 1H), 8,72 (dt, 1H), 7,86 (dt, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,12 (td, 1H), 5,81-5,68 (m, 3H), 3,95 (dd, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,50-3,18 (m, 1H),	Способ 3: 2,87 минуты, 566,3 $[M+H]^+$

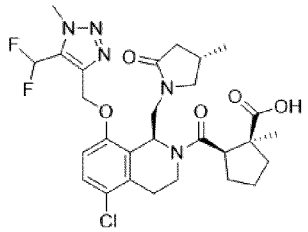
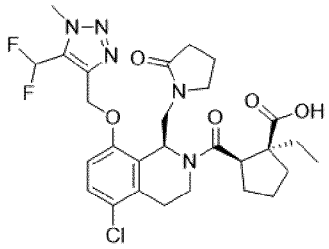
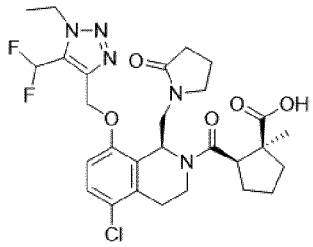
				3,06 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,41-2,25 (m, 2H), 2,15-2,02 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 5H), 1,47 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,25-0,99 (m, 2H).	
95		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((3-метилизоксазоло[5,4-*b*]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	11	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,75 (bs, 1H), 8,53 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,48-5,33 (m, 2H), 4,04-3,82 (m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,46-3,27 (m, 1H), 3,24 (dd, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,90-2,68 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 2,27-1,96 (m, 3H), 1,96-1,62 (m, 5H), 1,52 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,28-1,08 (m, 2H).	Способ 11: 3,26 минуты, 581,3 $[M+H]^+$
97		3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота	226	-	Способ 3: 3,43 минуты, 566,2 $[M-H]^-$

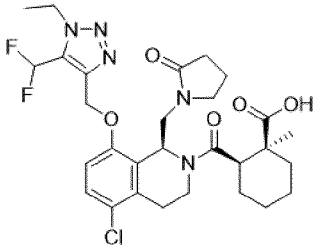
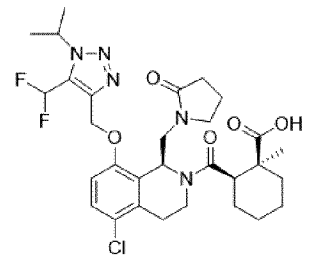
98		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-индазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	11	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,72 (bs, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,28-7,17 (m, 2H), 5,78 (dd, 1H), 5,50 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,93 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,45-3,20 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,76-2,62 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,16-2,01 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,77-1,55 (m, 5H), 1,47 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,13 (m, 2H).	Способ 3: 4,62 минуты, 577,2 $[M-H]^-$
99		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	29	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,67 (bs, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,96 (dd, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,31 (d, 1H), 3,97 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,41-3,23 (m, 1H), 3,19 (dd, 1H), 2,92 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,32 (bm, 1H), 2,22-2,05 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,86-1,63 (m, 5H), 1,51 (bm, 1H),	Способ 3: 3,52 минуты, 578,3 [M-H]

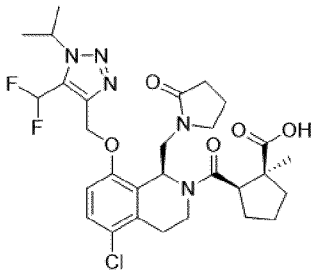
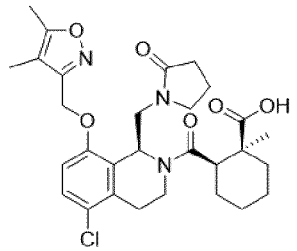
				1,42 (bm, 1H), 1,18 (bm, 2H).	
100		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(бензо[*d*]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,84 (bs, 1H), 8,04 (dt, 1H), 7,83 (dt, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,88 (dd, 1H), 5,71 (d, 1H), 5,63 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,73-1,60 (m, 3H), 1,60-1,45 (m, 2H), 1,45-1,27 (m, 3H), 1,26-1,12 (m, 1H), 1,09 (s, 3H).	Способ 3: 4,90 минуты, 580,2 $[M+H]^+$
103		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	29	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,73 (bs, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 5,82 (m, 1H), 5,40-5,25 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,70-3,53 (m, 4H), 3,53-3,06 (m, 2H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,40-2,26 (m, 4H), 2,23-1,94 (m, 3H), 1,93-1,60 (m, 5H), 1,51 (m, 1H), 1,42 (m, 1H), 1,27-1,06 (m,	Способ 1: 3,14 минуты, 545,1 $[M+H]^+$

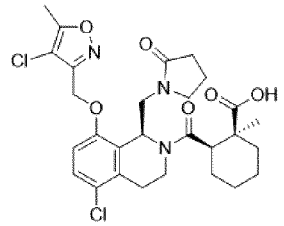
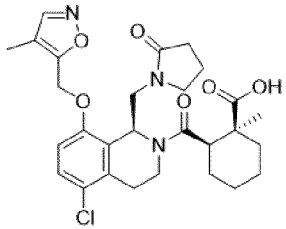
				2H).	
106		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,76 (bs, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 5,81 (dd, 1H), 5,26-5,16 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,95 (dd, 1H), 3,83 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,08-2,92 (m, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,94-1,71 (m, 2H), 1,71-1,47 (m, 3H), 1,46-1,28 (m, 3H), 1,28-1,13 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).	Способ 3: 3,93 минуты, 544,3 $[M+H]^+$
107		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	105	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,11-3,53 (m, 7H), 3,24-2,98 (m, 3H), 2,74 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,47-2,06 (m, 6H), 1,98-0,89 (m, 12H).	Способ 8: 1,10 минуты, 558,4 $[M+H]^+$
113		(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-	112	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31-7,21 (m, 1H), 7,13-6,81 (m, 2H), 5,89 (m, 1H), 5,33-5,20 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,99 (m, 2H),	Способ 10: 2,28 минуты, 594,5 $[M+H]^+$

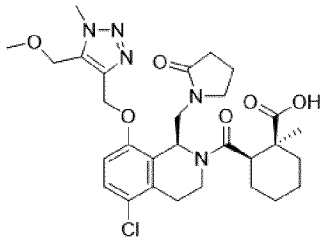
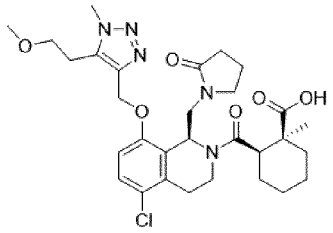
		тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота		2,79 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,52 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 4H), 1,18-1,06 (m, 4H).	
114		(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*S*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота	112	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27 (d, 1H), 6,97 (t, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,91 (dd, 1H), 5,32-5,21 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,50 (td, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,84-2,70 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,13 (m, 2H), 1,92-1,33 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 4H), 1,15-1,06 (m, 4H).	Способ 10: 2,26 минуты, 594,2 $[M+H]^+$
115		(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*S*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	112	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,35-5,22 (m, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,07-3,94 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,52 (td, 1H), 3,16-2,96 (m, 3H), 2,75 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,44-2,29 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 1H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,70-1,15 (m, 5H), 1,12 (s, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,01 (m, 1H).	Способ 10: 2,50 минуты, 608,5 $[M+H]^+$

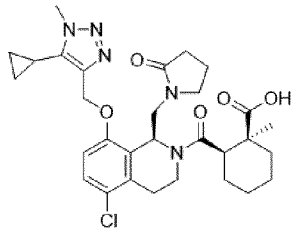
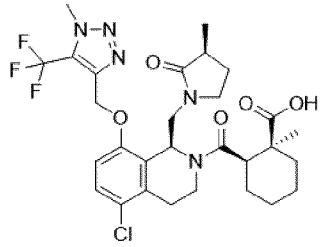
116		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*S*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота	111	(300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,60 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,84 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,38-1,33 (m, 15H), 0,99-0,95 (m, 6H).	Способ 10: 2,28 минуты, 594,2 $[M+H]^+$
118		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-этилциклопентан-1-карбоновая кислота	117	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,43 (bs, 1H), 7,59 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,72 (dd, 1H), 5,29 (s, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,01 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,66-3,51 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,96-2,89 (dd, 1H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 2H), 2,02-1,89 (m, 2H), 1,89-1,66 (m, 2H), 1,63-1,38 (m, 6H), 0,75 (t, 3H).	Способ 3: 4,23 минуты, 592,5 $[M+H]^+$
119		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-	102	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,44 (bs, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,70 (dd, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,55 (m, 2H), 3,99 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,47-3,20	Способ 3a: 2,75 минуты, 592,4 $[M-H]^-$

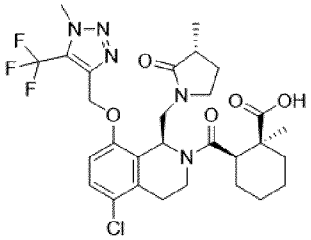
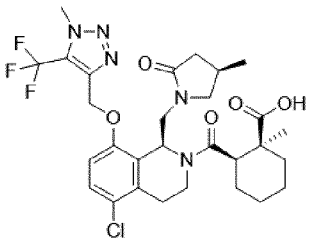
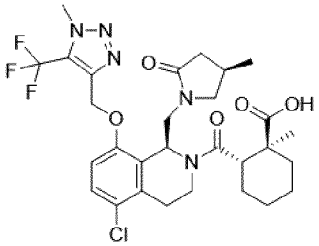
		1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота		(m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,23-1,51 (m, 8H), 1,50-1,34 (m, 4H), 1,14 (s, 3H).	
120		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц; DMSO-d_6) δ: 11,81 (bs, 1H), 7,62 (t, 1 H), 7,41 (d, 0,07 H), 7,38 (d, 0,93 H), 7,19 (d, 0,07 H), 7,14 (d, 0,93H), 5,76 (dd, 0,75 H), 5,01 (dd, 0,25 H), 5,29 (s, 2 H), 4,56 (q, 2 H), 3,95 (dd, 1 H), 3,83 (dd, 1H), 3,65-3,51 (m, 1 H), 2,98-2,91 (m, 2 H), 2,80-2,66 (m, 3 H), 2,26-2,11 (m, 3 H), 2,02-1,94 (m, 1 H), 1,85-1,71 (m, 2 H), 1,64-1,49 (m, 3 H), 1,46 (t, 3 H), 1,42-1,32 (m, 3 H), 1,21-1,14 (m, 1 H), 1,09 (s, 3H).	Способ 3a: 3,00 минуты, 608,5 $[M+H]^+$
121		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,81 (bs, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,75 (dd, 1H), 5,32-5,24 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,41-3,17 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 2,76-2,63 (m,	Способ 3: 4,79 минуты, 622,0 $[M+H]^+$

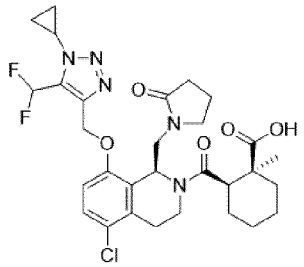
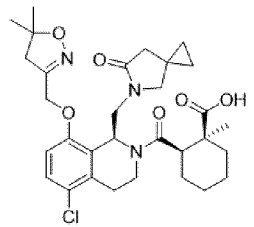
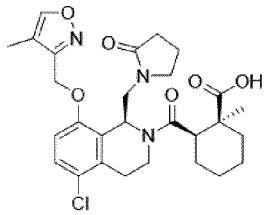
				2H), 2,30-2,08 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 1,84-1,67 (m, 2H), 1,66-1,45 (m, 9H), 1,44-1,26 (m, 3H), 1,24-1,00 (m, 4H).	
122		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-изопропил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота	102	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,45 (bs, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,68 (dd, 1H), 5,40-5,22 (m, 2H), 4,92 (m, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,47-3,20 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,91-2,76 (m, 2H), 2,72-2,58 (m, 2H), 2,35-2,24 (m, 1H), 2,21-1,83 (m, 3H), 1,80-1,50 (m, 11H), 1,44-1,34 (m, 1H), 1,14 (s, 3H).	Способ 3a: 2,64 минуты, 608,5 $[M+H]^+$
124		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4,5-диметилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,82 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 3,96 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,06-2,93 (m, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,78-2,64 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 2,06-1,94 (m, 4H), 1,94-1,72 (m, 2H), 1,71-1,47 (m, 3H), 1,45-1,28	Способ 2: 4,69 минуты, 556,4 $[M-H]^-$

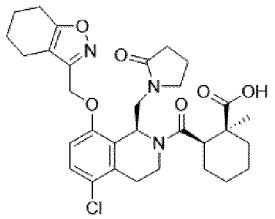
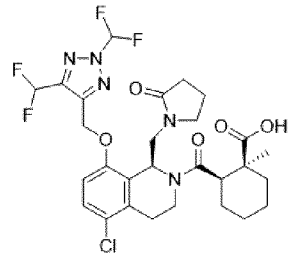
				(m, 3H), 1,27-1,14 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).	
125		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,84 (bs, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,51 (m, 1H), 3,10-2,92 (m, 3H), 2,87-2,65 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,30-2,11 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,94-1,73 (m, 2H), 1,71-1,47 (m, 3H), 1,46-1,13 (m, 4H), 1,08 (s, 3H).	Способ 1: 4,87 минуты, 578,4 $[M+H]^-$
126		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4-метилизоксазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,80 (bs, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,82 (dd, 1H), 5,35-5,26 (m, 2H), 3,96 (dd, 1H), 3,89 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,03-2,90 (m, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,31-2,12 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,94-1,72 (m, 2H), 1,71-1,47 (m, 3H), 1,46-1,27 (m, 3H), 1,27-1,13 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).	Способ 2: 4,43 минуты, 544,4 $[M+H]^+$

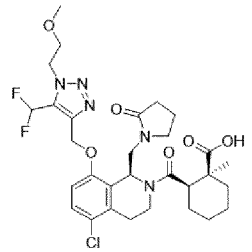
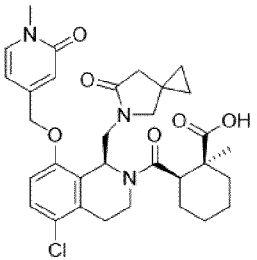
127		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	123	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,61-4,48 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,05-3,80 (m, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,11-2,99 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,35-2,04 (m, 2H), 2,00-1,73 (m, 4H), 1,71-1,43 (m, 3H), 1,42-1,22 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (m, 1H).	Способ 10: 1,96 минуты, 588,3 $[M+H]^+$
128		(1*S*,2*R*)-2-((i)-5-хлор-8-((5-(2-метоксиэтил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	123	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,09-3,82 (m, 6H), 3,62-3,45 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,11-2,90 (m, 4H), 2,74 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,97-1,76 (m, 4H), 1,69-1,42 (m, 3H), 1,41-1,25 (m, 1H), 1,11 (s, 3H), 1,01 (m, 1H).	Способ 10: 2,00 минуты, 602,4 $[M+H]^+$

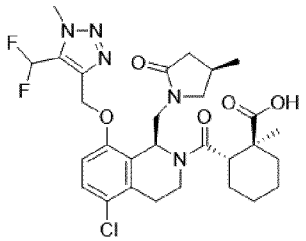
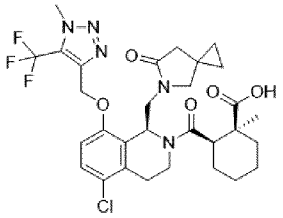
129		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	123	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,22-5,12 (m, 2H), 4,09-3,92 (m, 5H), 3,86 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,34-2,21 (m, 1H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 4H), 1,71 (m, 1H), 1,67-1,43 (m, 3H), 1,41-1,22 (m, 1H), 1,14-1,06 (m, 5H), 1,01 (m, 1H), 0,85-0,73 (m, 2H).	Способ 10: 2,09 минуты, 584,3 $[M+H]^+$
130		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-(((*S*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	112	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,02 (bs, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,80 (dd, 1H), 5,41-5,25 (m, 2H), 4,24 (m, 3H), 3,96 (dd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,59 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 2H), 2,87-2,68 (m, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,21-2,03 (m, 2H), 1,71-1,45 (m, 3H), 1,43-1,19 (m, 6H), 1,07 (s, 3H), 0,96 (d, 3H).	Способ 13: 2,69 минуты, 626,5 $[M+H]^+$

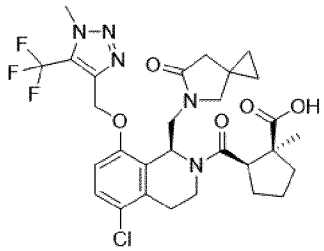
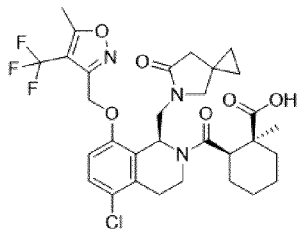
131		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-(((*R*)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	112	(300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,83 (bs, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,77 (dd, 1H), 5,45-5,24 (m, 2H), 4,24 (m, 3H), 4,03-3,79 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,04-2,89 (m, 2H), 2,89-2,63 (m, 3H), 2,31-1,99 (m, 3H), 1,73-1,12 (m, 9H), 1,08 (s, 3H), 0,99 (d, 3H).	Способ 13: 2,70 минуты, 626,3 $[M+H]^+$
132		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	109	(300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,38 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,76 (m, 1H), 5,41-5,24 (m, 2H), 4,25 (m, 3H), 4,02-3,81 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,08-2,70 (m, 6H), 2,36-2,13 (m, 3H), 1,77-1,18 (m, 8H), 1,08 (s, 3H), 0,98 (d, 3H).	Способ 13: 2,67 минуты, 626,2 $[M+H]^+$
133		(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5-хлор-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	Выделено из 132	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31-7,18 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,94 (dd, 1H), 5,34-5,16 (m, 2H), 4,20 (m, 3H), 4,09-3,88 (m, 2H), 3,87-3,72 (m, 1H), 3,33 (dd, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,98-2,72 (m, 2H), 2,51-2,26 (m, 2H), 1,96-1,19 (m, 12H), 1,07 (d, 3H).	Способ 13: 2,63 минуты, 626,2 $[M+H]^+$

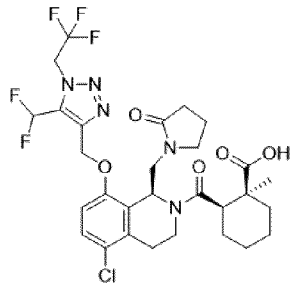
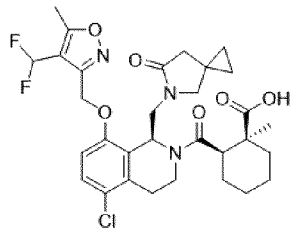
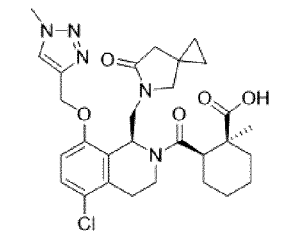
134		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-циклопропил-5-(дифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,08 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,09-3,91 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,18 (dd, 1H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,98-1,76 (m, 4H), 1,69-1,45 (m, 3H), 1,44-1,18 (m, 5H), 1,12 (s, 3H), 1,01 (m, 1H).	Способ 3: 4,57 минуты, 620,0 $[M+H]^+$
136		(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,5-диметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	170	(300 МГц, метанол-d_3) δ 7,32 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,02-4,67 (m, 2H), 4,22-3,96 (m, 2H), 3,91-3,53 (m, 2H), 3,47-3,18 (m, 1H), 3,16-2,17 (m, 9H), 1,90-1,06 (m, 16H), 0,83-0,51 (m, 4H).	Способ 14 (до 50% A 3 минуты): 1,77 минуты, 586,1 $[M+H]^+$
137		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,21 (bs, 1H), 8,24 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,06 (dd, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,17-3,01 (m, 3H), 2,76 (m, 1H),	Способ 3: 4,48 минуты, 544,1 $[M+H]^+$

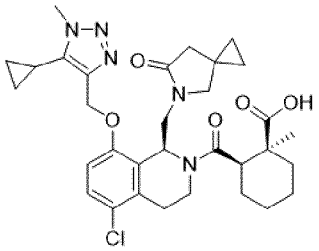
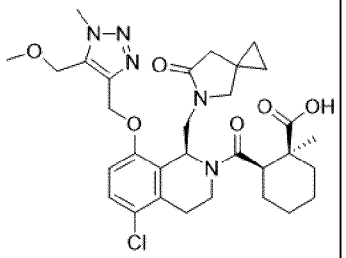
				2,57 (dd, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,21-2,09 (m, 4H), 1,98-1,77 (m, 4H), 1,68-1,44 (m, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H).	
138		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидробензо[*d*]изоксазол-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,84 (bs, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 4,02-3,82 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,08-2,93 (m, 3H), 2,88-2,64 (m, 4H), 2,56-2,41 (m, 2H), 2,30-2,11 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 1,94-1,48 (m, 9H), 1,47-1,28 (m, 3H), 1,21 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).	Способ 3: 4,89 минуты, 584,1 $[M+H]^+$
139		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((2,5-бис(дифторметил)-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	193	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,33 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,07 (dd, 1H), 5,39-5,23 (m, 2H), 4,14 (dd, 1H), 4,02 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,54 (d, 1H), 3,23 (dd, 1H), 3,16-3,02 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,13 (d, 1H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,74-1,21 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,09-0,95 (m, 1H), 0,73-0,45 (m,	Способ 9b: 1,80 минуты, 656,3 $[M+H]^+$

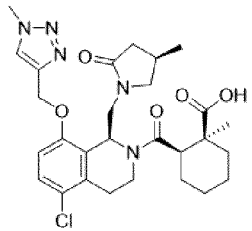
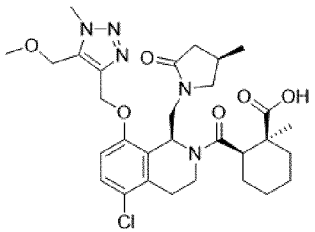
				4H).	
145		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(2-метоксиэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	91	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,31 (bs, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,98 (dd, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,62 (m, 2H), 4,08-3,91 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,77 (t, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,16-3,01 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,99-1,76 (m, 4H), 1,68-1,44 (m, 3H), 1,34 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,01 (m, 1H).	Способ 3: 4,45 минуты, 638,1 $[M+H]^+$
148		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	135	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35-7,21 (m, 2H), 6,70 (d, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,19-6,08 (m, 2H), 4,99-4,86 (m, 2H), 4,19 (dd, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,26 (d, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,51-2,36 (m, 2H), 2,15 (d, 1H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,73-1,45 (m, 3H), 1,44-1,27 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,11-0,99 (m, 1H), 0,78-0,53 (m,	Способ 9b: 1,39 минуты, 596,3 $[M+H]^+$

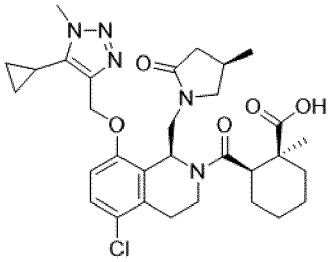
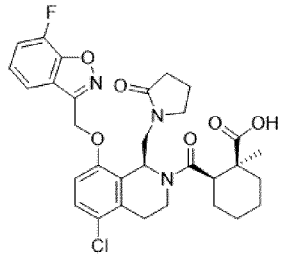
				4H).	
149		(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	Выделено в ходе синтеза из примера 111	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,59 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 5,78 (m, 1H), 5,45-5,17 (m, 2H), 4,18 (s, 3H), 4,01 (dd, 1H), 3,85 (dd, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,14-2,63 (m, 6H), 2,38-2,17 (m, 2H), 1,80-0,71 (m, 15H)	Способ 9a: 0,97 минуты, 608,3 $[M+H]^+$
150		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	112	(300 МГц, $CDCl_3$) δ: ^{1}H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 5,95 (dd, 1H), 5,36-5,24 (m, 2H), 4,20 (m, 3H), 4,11 (dd, 1H), 4,05-3,79 (m, 2H), 3,48 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,13-2,99 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,74-1,45 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,76-0,45 (m, 4H).	Способ 13* 2,41 минуты, 638,2 $[M+H]^+$. Отдельно заданный градиент: от 20% B с 80% C до 70% B с 30% C в течение 3 мин., до 95% B с 5%

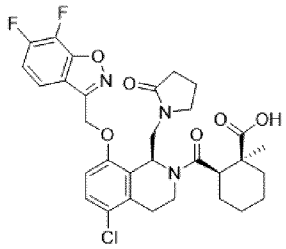
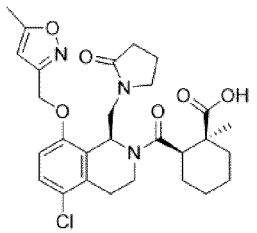
					С до 4,5 мин.)
153		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновая кислота	112	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,35-5,17 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,09 (dd, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,63-3,40 (m, 1H), 3,23-2,89 (m, 3H), 2,88-2,65 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,27-2,03 (m, 2H), 1,93-1,60 (m, 3H), 1,50-1,32 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,73-0,42 (m, 4H).	Способ 13: 2,53 минуты, 624,2 $[M+H]^+$.
154		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-метил-4-(трифторметил)изоксазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	135	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,27-5,12 (m, 2H), 4,13 (dd, 1H), 4,08-3,81 (m, 2H), 3,57 (d, 1H), 3,27-3,14 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,64-2,52 (m, 4H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,13 (d, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,71-1,18 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,76-0,50 (m, 4H).	Способ 14: 3,04 минуты, 638,2 $[M+H]^+$.

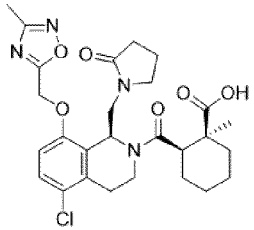
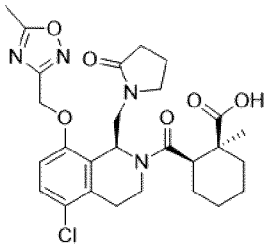
155		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	127	(300 МГц, CD_3OH) δ 7,38 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,89 (m, 1H), 5,56-5,43 (m, 2H), 5,42-5,26 (m, 2H), 4,13-3,66 (m, 3H), 3,61-3,48 (m, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,10-2,74 (m, 4H), 2,45-2,09 (m, 3H), 2,03-1,26 (m, 9H), 1,21 (s, 3H).	Способ 10: 2,41 минуты, 662,3 $[M+H]^+$
157		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4-(дифторметил)-5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,29-5,16 (m, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,07-3,77 (m, 2H), 3,56 (d, 1H), 3,27-3,13 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,52 (t, 3H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,13 (d, 1H), 1,95-1,45 (m, 5H), 1,35 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,74-0,48 (m, 4H).	Способ 9b: 1,76 минуты, 620,2 $[M+H]^+$
158		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-	156	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,61 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,99 (dd, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,18-4,06 (m, 4H), 4,05-3,83 (m, 2H), 3,44 (d, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,12-3,00	Способ 9b: 1,44 минуты, 570,2 $[M+H]^+$

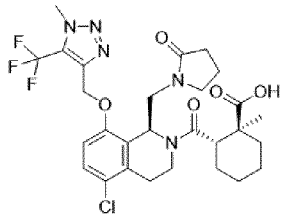
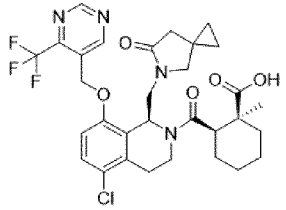
		1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота		(m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,72-1,46 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,72-0,47 (m, 4H).	
159		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 5,96 (dd, 1H), 5,23-5,10 (m, 2H), 4,17-3,82 (m, 6H), 3,39 (d, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,46-2,30 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,74-1,46 (m, 4H), 1,33 (m, 1H), 1,17-0,93 (m, 6H), 0,88-0,68 (m, 2H), 0,66-0,46 (m, 4H).	Способ 9b: 1,64 минуты, 610,3 $[M+H]^+$.
160		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,94 (dd, 1H), 5,24 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,53 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,04-3,85 (m, 2H), 3,38 (d, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,16 (dd, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,59 (dd, 1H), 2,46-2,31 (m, 2H), 2,12 (d, 1H),	Способ 12: 1,43 минуты, 614,8 $[M+H]^+$

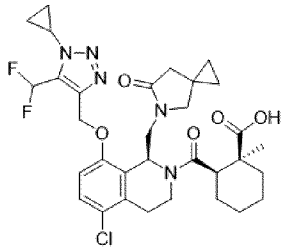
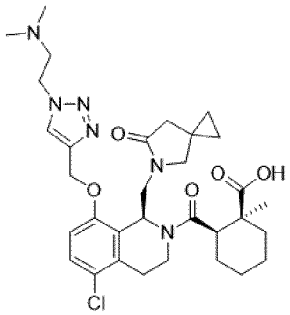
				1,90-1,76 (m, 2H), 1,70-1,49 (m, 3H), 1,45-1,19 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,69-0,46 (m, 4H).	
161		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	109	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 5,96 (dd, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,10-3,80 (m, 3H), 3,25 (dd, 1H), 3,20-3,09 (m, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,48-2,23 (m, 3H), 1,94-1,70 (m, 3H), 1,68-1,44 (m, 3H), 1,42-1,20 (m, 1H), 1,17-0,92 (m, 7H).	Способ 9b: 1,25 минуты, 558,2 $[M+H]^+$
162		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	109	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 5,93 (m, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,61-4,48 (m, 2H), 4,13-3,80 (m, 6H), 3,38 (s, 3H), 3,21 (dd, 1H), 3,16-3,00 (m, 3H), 2,73 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,49-2,24 (m, 3H), 1,95-1,73 (m, 3H), 1,71-1,19 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 1,08-0,94 (m, 4H).	Способ 9b: 1,53 минуты, 602,3 $[M+H]^+$

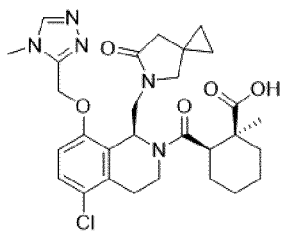
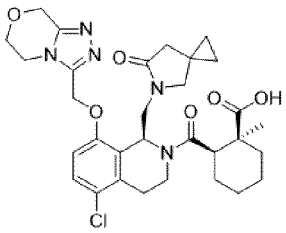
163		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((*R*)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	109	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,94 (m, 1H), 5,24-5,10 (m, 2H), 4,19-3,79 (m, 6H), 3,29-2,97 (m, 4H), 2,72 (m, 1H), 2,55 (d, 1H), 2,48-2,24 (m, 3H), 1,98-0,92 (m, 17H), 0,89-0,70 (m, 2H).	Способ 10a: 2,44 минуты, 598,3 $[M+H]^+$
164		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((7-фторбензо[*d*]изоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	109	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,82 (bs, 1H), 7,87 (dd, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,48 (td, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,67 (d, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,88 (dd, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,36-3,22 (m, 1H), 3,06-2,94 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,78-2,64 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,85-1,46 (m, 5H), 1,45-1,28 (m, 3H), 1,19 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).	Способ 3: 4,97 минуты, 598,1 $[M+H]^+$

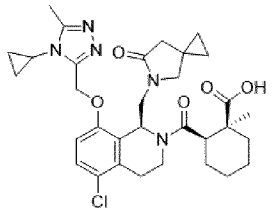
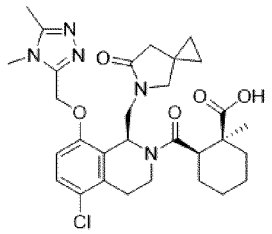
165		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((6,7-дифторбензо[*d*]изоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	109	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,04 (bs, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 5,55 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,12-3,94 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 3H), 1,70-1,43 (m, 4H), 1,34 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H).	Способ 3: 5,07 минуты, 616,0 $[M+H]^+$
166		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	109	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,18 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,10 (m, 1H), 6,06 (dd, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,07 (dd, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,22-3,12 (m, 2H), 3,07 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,45 (d, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,69-1,46 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,02 (m, 1H).	Способ 3: 4,50 минуты, 544,1 $[M+H]^+$

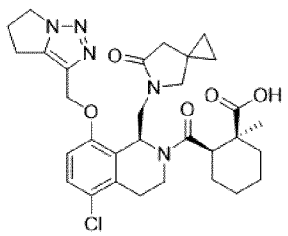
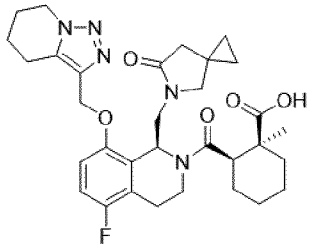
167		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	109	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,80 (bs, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 5,94 (dd, 1H), 5,59 (d, 1H), 5,53 (d, 1H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,72-3,54 (m, 2H), 3,24 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,00 (t, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,12 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 1,97-1,75 (m, 2H), 1,72-1,48 (m, 3H), 1,48-1,29 (m, 3H), 1,22 (m, 1H), 1,11 (s, 3H).	Способ 3: 4,24 минуты, 545,0 $[M+H]^+$
168		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	109	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 5,89 (dd, 1H), 5,36 (d, 1H), 5,30 (d, 1H), 4,01-3,83 (dd, 2H), 3,68-3,52 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,77-2,60 (m, 4H), 2,30-2,11 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 1,97-1,74 (m, 2H), 1,72-1,48 (m, 3H), 1,47-1,29 (m, 3H), 1,28-1,14 (m, 1H), 1,10 (s, 3H).	Способ 3: 4,24 минуты, 545,2 $[M+H]^+$

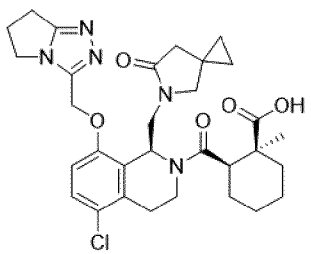
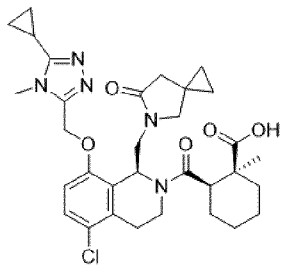
169		(1*S*,2*S*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	Выделено в ходе синтеза из примера 108	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,20 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,24 (m, 2H), 4,19 (m, 3H), 4,06-3,91 (m, 2H), 3,85-3,64 (m, 2H), 3,19-2,99 (m, 3H), 2,91 (dd, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,36-2,10 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,73-1,43 (m, 6H), 1,41-1,28 (m, 4H).	Способ 3: 4,39 минуты, 612,0 $[M+H]^+$
171		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 14,91 (bs, 1H), 9,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,10 (dd, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,21 (dd, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,16-3,06 (m, 2H), 3,03 (d, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 2H), 2,13 (d, 1H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,69-1,46 (m, 3H), 1,43-1,28 (m, 1H), 1,15 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,73-0,48 (m, 4H).	Способ 3: 4,86 минуты, 635,0 $[M+H]^+$

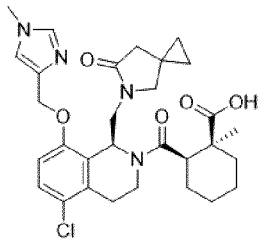
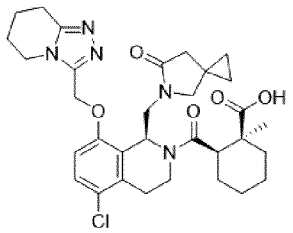
172		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-циклопропил-5-(дифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,34 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,04 (t, 1H), 7,00 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,36-5,20 (m, 2H), 4,10 (dd, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,68-1,50 (m, 3H), 1,47-1,21 (m, 5H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,71-0,47 (m, 4H).	Способ 3: 4,80 минуты, 646,0 $[M+H]^+$
173		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,93 (bs, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,81 (dd, 1H), 5,26-5,12 (m, 2H), 4,46 (t, 2H), 4,03-3,83 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,45-3,24 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,86-2,72 (m, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,36-2,24 (m, 1H), 2,22-2,04 (m, 8H), 1,73-1,45 (m, 3H), 1,44-1,17 (m, 4H), 1,08 (s, 3H), 0,67-0,39 (m, 4H).	Способ 3: 3,10 минуты, 627,4 $[M+H]^+$

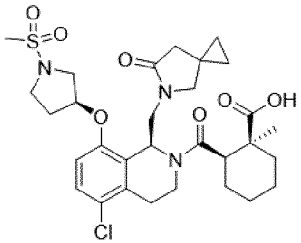
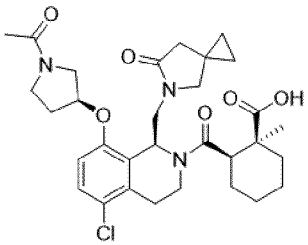
175		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,82 (bs, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 5,82 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,34 (d, 1H), 4,04-3,90 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,38-3,29 (m, 1H), 3,02 (m, 1H), 2,96 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 2,77-2,62 (m, 2H), 2,30 (m, 1H), 2,23-2,06 (m, 2H), 1,73-1,47 (m, 3H), 1,45-1,18 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,62-0,41 (m, 4H).	Способ 3: 3,68 минуты, 569,9 $[M+H]^+$
176		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-8*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-*c*][1,4]оксазин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 14,96 (bs, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,02 (dd, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,27-3,96 (m, 6H), 3,91 (m, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,99 (d, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,15 (d, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,13 (m, 1H), 0,72-0,48 (m, 4H).	Способ 3: 3,71 минуты, 612,3 $[M+H]^+$

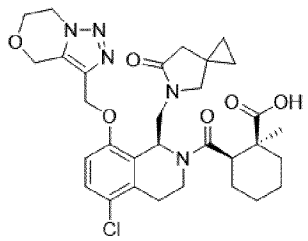
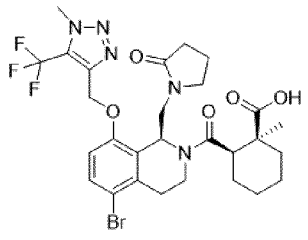
177		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4-циклопропил-5-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 14,98 (bs, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,03 (dd, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,14 (dd, 1H), 4,03 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 3,38 (d, 1H), 3,15-3,05 (m, 3H), 3,02 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,14 (d, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,71-1,48 (m, 3H), 1,43-0,93 (m, 9H), 0,68-0,49 (m, 4H).	Способ 3: 3,84 минуты, 610,4 $[M+H]^+$
179		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,13 (bs, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,24 (d, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,39 (d, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,97 (d, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 5H), 2,14 (d, 1H), 1,90-1,77 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 3H), 1,43-1,21 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,68-0,49 (m, 4H).	Способ 3: 3,58 минуты, 584,3 $[M+H]^+$

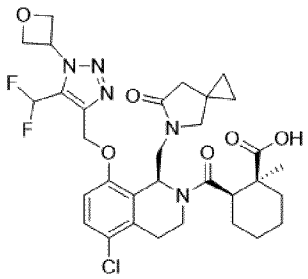
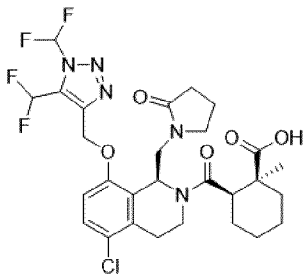
181		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*c*][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	135	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,84 (bs, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,81 (dd, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,02-3,87 (m, 2H), 3,61 (m, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,07-2,97 (m, 2H), 2,91-2,78 (m, 4H), 2,75-2,63 (m, 3H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,21 (d, 1H), 2,12 (d, 1H), 1,74-1,46 (m, 3H), 1,46-1,19 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,64-0,46 (m, 4H).	Способ 3: 4,17 минуты, 596,3 $[M+H]^+$
182		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	178	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,33 (bs, 1H), 7,05-6,90 (m, 2H), 5,97 (dd, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,10 (d, 1H), 4,36 (t, 2H), 4,11 (m, 1H), 4,02-3,82 (m, 2H), 3,42 (d, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,08-2,96 (m, 2H), 2,93-2,65 (m, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,13 (d, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,69-1,46 (m, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,69-0,47 (m, 4H).	Способ 3: 4,18 минуты, 594,5 $[M+H]^+$

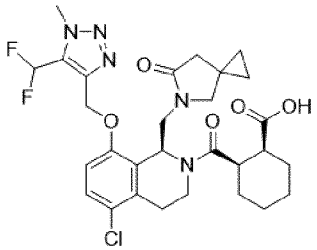
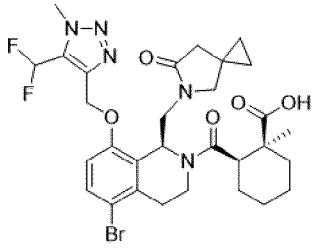
183		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	156	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,15 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,05 (dd, 1H), 5,33-5,22 (m, 2H), 4,15 (dd, 1H), 4,10-3,86 (m, 4H), 3,45 (d, 1H), 3,15-3,05 (m, 3H), 2,99-2,92 (m, 2H), 2,84-2,71 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,46-2,36 (m, 2H), 2,15 (d, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,43-1,26 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,68-0,52 (m, 4H).	Способ 3: 3,76 минуты, 596,4 $[M+H]^+$
184		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-циклопропил-4-метил-4*H*-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	176	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,18 (bs, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,06-3,86 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,38 (d, 1H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,93 (d, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,37 (d, 1H), 2,14 (d, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,73 (m, 1H), 1,69-1,49 (m, 3H), 1,42-1,25 (m, 1H), 1,17-0,96 (m, 8H), 0,67-0,49 (m, 4H).	Способ 3: 3,87 минуты, 610,4 $[M+H]^+$

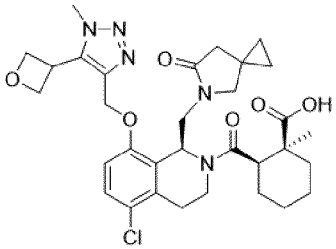
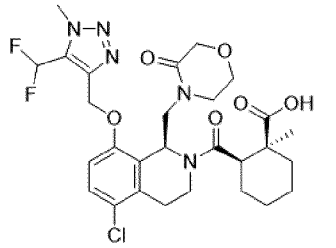
185		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	176	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,78 (bs, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 5,81 (dd, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 3,99 (dd, 1H), 3,91 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 3,52-3,22 (m, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,01 (m, 1H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,69 (m, 1H), 2,35-2,18 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,73-1,47 (m, 3H), 1,46-1,18 (m, 4H), 1,11 (s, 3H), 0,65-0,45 (m, 4H).	Способ 3: 3,32 минуты, 569,4 $[M+H]^+$
186		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-Хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	176	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,19 (bs, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,02 (dd, 1H), 5,32 (d, 1H), 5,22 (d, 1H), 4,20-3,85 (m, 5H), 3,38 (d, 1H), 3,14-2,91 (m, 5H), 2,77 (m, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,14 (d, 1H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,66-0,49 (m, 4H).	Способ 3: 3,78 минуты, 610,4 $[M+H]^+$

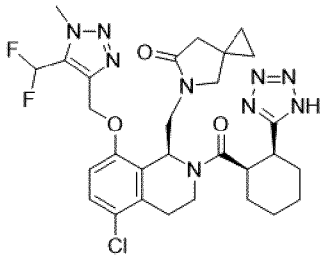
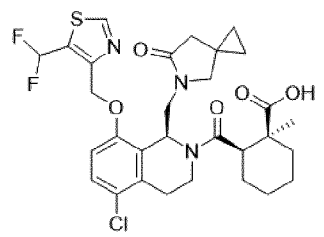
187		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-(((*S*)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	176 и 11	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 14,96 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,02 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,09-3,86 (m, 2H), 3,69-3,44 (m, 5H), 3,34 (d, 1H), 3,19-3,01 (m, 2H), 2,86-2,69 (m, 4H), 2,61 (d, 1H), 2,48-2,37 (m, 2H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,17 (d, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,71-1,47 (m, 3H), 1,43-1,21 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,79-0,57 (m, 4H).	Способ 3: 4,37 минуты, 622,4 $[M+H]^+$
188		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-(((*S*)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	176 и 11	(400 МГц, $CDCl_3$; наблюдались ротамеры, про оба из которых сообщалось)δ 15,08 (bs, 1H), 7,29 (d, 0,4H), 7,27 (d, 0,6H), 6,71 (d, 0,4H), 6,67 (d, 0,6H), 5,99 (dd, 0,4H), 5,95 (dd, 0,6H), 5,00 (m, 0,4H), 4,96 (m, 0,6H), 4,15 (m, 1H), 4,05-3,85 (m, 2H), 3,84-3,46 (m, 5H), 3,16 (m, 1H), 3,12-2,97 (m, 2H), 2,82-2,69 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 1H), 2,47-2,01 (m, 8H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,69-1,50 (m, 3H),	Способ 3: 4,04 минуты, 586,4 $[M+H]^+$

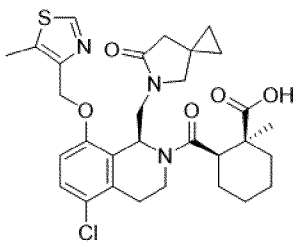
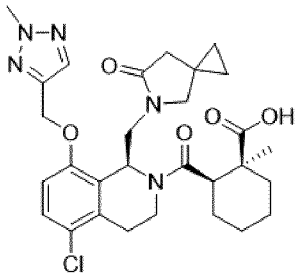
				1,42-1,26 (m, 1H), 1,16 (s, 1,8H), 1,13 (s, 1,2H), 1,08-0,98 (m, 1H), 0,78-0,55 (m, 4H).	
189		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-4*H*-[1,2,3]триазоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	176	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,18 (bs, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 5,96 (dd, 1H), 5,22 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,84 (d, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,17-3,94 (m, 4H), 3,94 (m, 1H), 3,45 (d, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,76 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,13 (d, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,70-0,48 (m, 4H).	Способ 3: 4,20 минуты, 612,3 $[M+H]^+$
191		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	63 из примера 190	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,21 (bs, 1H), 7,48 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,30 (m, 2H), 4,22 (m, 3H), 4,08-3,92 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,98-1,87 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 3H),	Способ 3: 4,72 минуты, 656,3 $[M+H]^+$

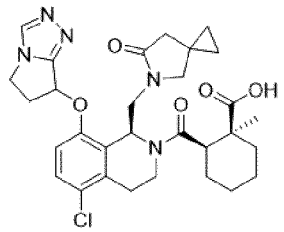
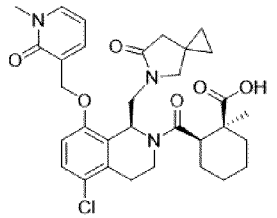
				1,42-1,25 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,01 (m, 1H).	
192		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(оксетан-3-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	176	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 15,15 (bs, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,94 (t, 1H), 5,96 (dd, 1H), 5,72 (m, 1H), 5,38-5,19 (m, 4H), 5,08 (m, 2H), 4,17-3,81 (m, 3H), 3,42 (d, 1H), 3,19-3,00 (m, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,59 (d, 1H), 2,47-2,30 (m, 2H), 2,11 (d, 1H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,71-1,48 (m, 3H), 1,44-1,20 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,70-0,43 (m, 4H).	Способ 3: 4,72 минуты, 662,4 $[M+H]^+$
193		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-8-((1,5-бис(дифторметил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	176	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,97 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,41-5,27 (m, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,06-3,76 (m, 2H), 3,46 (d, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,13-3,00 (m, 2H), 2,75 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,11 (d, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,72-1,21 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,71-0,45 (m, 4H).	Способ 10: 2,47 минуты, 656,3 $[M+H]^+$

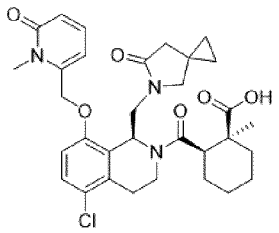
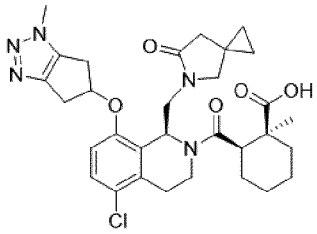
197		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновая кислота	123	(300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,69 (bs, 1H), 7,80-7,31 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 5,77 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,06-3,82 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,42-3,21 (m, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,76-2,56 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 2,26-2,01 (m, 3H), 1,83-1,60 (m, 3H), 1,59-1,32 (m, 2H), 1,31-1,04 (m, 2H), 0,64-0,34 (m, 4H).	Способ 13: 2,43 минуты, 606,3 $[M+H]^+$
198		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	190 и 63 из примера 123	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 15,27 (bs, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,07-6,76 (m, 2H), 5,96 (dd, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,11 (dd, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,44 (d, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,68-1,47 (m, 3H), 1,42-1,25 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,72-0,42 (m, 4H).	Способ 3: 4,64 минуты, 664,3 $[M+H]^+$

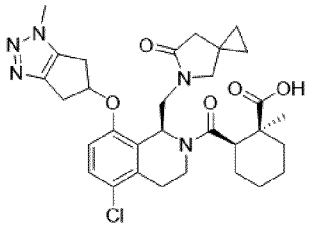
199		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-5-(оксетан-3-ил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	176	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 15,22 (bs, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,94 (dd, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,33 (d, 1H), 5,14 (dd, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,83 (t, 1H), 4,76 (t, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,12 (dd, 1H), 4,06-3,95 (m, 4H), 3,88 (m, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,20 (dd, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,12 (d, 1H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,67-1,47 (m, 3H), 1,42-1,26 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,66-0,45 (m, 4H).	Способ 3: 4,10 минуты, 626,4 $[M+H]^+$
200		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	196	(400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,77 (bs, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 5,84 (dd, 1H), 5,42-5,23 (m, 2H), 4,33 (dd, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,03-3,88 (m, 2H), 3,85-3,55 (m, 4H), 3,39 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,90-2,76 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,71-1,46 (m, 3H), 1,45-1,17 (m, 4H), 1,10 (s, 3H)	Способ 3: 4,37 минуты, 610,4 $[M+H]^+$

202		5-(((*S*)-2-((1*R*,2*S*)-2-(1*H*-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-он	81	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,29-7,22 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,04 (m, 1H), 5,34-5,23 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,09 (dd, 1H), 4,03-3,81 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,41 (m, 1H), 3,19-2,86 (m, 4H), 2,81-2,59 (m, 2H), 2,38 (d, 1H), 2,16 (d, 1H), 1,83-1,33 (m, 7H), 0,74-0,48 (m, 4H).	Способ 9b: 1,55 минуты, 630,2 $[M+H]^+$
204		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)тиазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	135	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,88 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,03 (t, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,99 (m, 1H), 5,39-5,22 (m, 2H), 4,12 (m, 1H), 4,05-3,83 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,58 (d, 1H), 2,48-2,26 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,73-1,44 (m, 3H), 1,43-1,19 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,73-0,41 (m, 4H).	Способ 9b: 1,61 минуты, 622,2 $[M+H]^+$

205		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-метилтиазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	204	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,94 (d, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,03-3,76 (m, 2H), 3,39 (d, 1H), 3,18 (dd, 1H), 3,06 (m, 1H), 2,83 (d, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,35 (d, 1H), 2,12 (d, 1H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,73-1,19 (m, 4H), 1,13 (s, 3H), 1,01 (m, 1H), 0,67-0,40 (m, 4H).	Способ 14 (до 50% A): 1,59 минуты, 586,4 $[M+H]^+$
206		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((2-метил-2*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	204	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,59 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,00 (dd, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,22-4,07 (m, 4H), 4,05-3,77 (m, 2H), 3,52 (d, 1H), 3,16 (dd, 1H), 3,12-2,98 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,13 (d, 1H), 1,92-1,75 (m, 2H), 1,74-1,20 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,74-0,45 (m, 4H).	Способ 14 (до 50% A): 1,48 минуты, 570,5 $[M+H]^+$

209		(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-7-ил)окси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	135	(400 МГц, MeOD) δ 8,54 (s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,87 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,29-4,19 (m, 1H), 4,15-3,99 (m, 2H), 3,78 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,35-3,23 (m, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,13-3,03 (m, 2H), 2,99 (m, 1H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,88-1,16 (m, 9H), 0,99-0,87 (m, 1H), 0,69-0,51 (m, 4H).	Способ 9b: 1,24 минуты, 582,3 $[M+H]^+$
211		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	135	(400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,43 (m, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,16 (t, 1H), 6,07 (dd, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,16 (dd, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,90 (dd, 1H), 3,61 (d, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,28 (dd, 1H), 3,16 (d, 1H), 3,08 (dd, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,61 (d, 1H), 2,48-2,34 (m, 2H), 2,14 (d, 1H), 1,91-1,77 (m, 2H), 1,76-1,20 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,03 (m, 1H), 0,89-0,44 (m, 4H).	Способ 9b: 1,53 минуты, 596,3 $[M+H]^+$

214		(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота	135	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38-7,26 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 6,68-6,60 (m, 1H), 6,32-6,25 (m, 1H), 6,04 (dd, 1H), 5,04-4,87 (m, 2H), 4,19 (dd, 1H), 4,06-3,76 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,43 (d, 1H), 3,16-2,95 (m, 2H), 2,89 (d, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,48-2,30 (m, 2H), 2,13 (d, 1H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,72-1,22 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,04 (m, 1H), 0,72-0,43 (m, 4H).	Способ 13: 2,19 минуты, 596,3 $[M+H]^+$
215		(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[d][1,2,3]триазол-5-ил)окси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 1)	135	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,35 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 5,92 (dd, 1H), 5,78 (m, 1H), 4,11 (dd, 1H), 4,04-3,83 (m, 5H), 3,38 (d, 1H), 3,17-2,98 (m, 3H), 2,95-2,54 (m, 6H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,09 (d, 1H), 1,88-1,75 (m, 2H), 1,71-1,21 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,72-0,51 (m, 4H)	Способ 9d: 3,11 минуты, 595,9 $[M+H]^+$

216		(1*S*,2*R*)-2-((1*S*)-5-хлор-8-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[d][1,2,3]триазол-5-ил)окси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновая кислота (изомер 2)	135	(300 МГц, $CDCl_3$) δ 7,34 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 5,93 (dd, 1H), 5,67 (dd, 1H), 4,13 (dd, 1H), 4,05 (s, 3H), 4,01-3,88 (m, 2H), 3,30-2,64 (m, 9H), 2,60 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,33 (d, 1H), 2,12 (d, 1H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,73-1,21 (m, 4H), 1,14 (s, 3H), 1,02 (m, 1H), 0,68-0,47 (m, 4H).	Способ 9d: 3,12 минуты, 595,9 $[M+H]^+$

Биологические анализы

Флуоресцентный поляризационный (FP) анализ взаимодействия Kelch-подобного белка KEAP1

[00614] Ингибирование взаимодействия домена NRF2 Kelch и определяли с применением флуоресцентного поляризационного (FP) анализа в черном 384-луночном микропланшете. Соединения тестировали на Biomek FX robot, начиная с исходной концентрации 10 мкМ с серийными разбавлениями 1:3 с получением 12-точечной кривой зависимости доза-ответ. Каждая лунка содержала 2 нМ FITC-меченого пептида NRF2 (FITC-LDEETGEFL-NH2) и 25 нМ человеческого фермента KEAP1 (N-концевой, остатки 321−609) в конечном объеме 20 мкл буфера для анализа (50 мМ трис-HCl, pH 8,0, 100 мМ NaCl, 5 мМ $MgCl_2$, 0,005% Tween-20, 0,005% BSA, 0,5% DMSO) в присутствии различных концентраций тестируемого соединения. Немеченый пептид (LDEETGEFL-NH2) в концентрации 50 мкМ (отрицательный контроль) и 0,5% DMSO (положительный контроль) использовали для определения диапазона измерения.

[00615] После инкубации при комнатной температуре в течение 1 ч поляризацию флуоресценции (возбуждение при 470 нм/испускание при 530 нм) измеряли с помощью планшет-ридера Envision. Значения IC_{50} определяли путем подгонки данных в четырехпараметрической логистической модели подгонки с использованием XLfit или XE Runner в рамках ActivityBase. Предел обнаружения в анализе задавали такой, чтобы соединения с концентрацией ниже 10 нМ не определялись. Значения IC_{50} для соединений из примеров показаны в таблице 4.

Таблица 4

Соединение из примера №	**IC_{50} (нМ)**	**Соединение из примера №**	**IC_{50} (нМ)**	**Соединение из примера №**	**IC_{50} (нМ)**
1	12	**76**	6,7	**151**	ND
2	12	**77**	7,8	**152**	7,2
3	5,6	**78**	7,8	**153**	9,0
4	9,0	**79**	6,7	**154**	9,3
5	6,1	**80**	4,8	**155**	16
6	5,6	**81**	14	**156**	5,1
7	6,2	**82**	7,7	**157**	5,9
8	8,2	**83**	7,8	**158**	6,3
9	7,7	**84**	6,1	**159**	6,7
10	15	**85**	9,9	**160**	5,0
11	5,1	**86**	5,0	**161**	7,9
12	5,8	**87**	150	**162**	6,3

13	8,5	**88**	11	**163**	5,3
14	3,7	**89**	8,2	**164**	6,0
15	5,1	**90**	9,1	**165**	8,4
16	8,1	**91**	6,1	**166**	7,5
17	9,7	**92**	15	**167**	16
18	10	**93**	7,2	**168**	8,5
19	9,7	**94**	7,7	**169**	62
20	5,4	**95**	8,0	**170**	6,6
21	4,7	**96**	18	**171**	6,4
22	4,7	**97**	17	**172**	6,0
23	10	**98**	10	**173**	6,5
24	9,1	**99**	9,7	**174**	11
25	15	**100**	5,1	**175**	14
26	14	**101**	1900	**176**	6,2
27	8,3	**102**	4,8	**177**	5,3
28	14	**103**	6,7	**178**	6,4
29	16	**104**	5,5	**179**	5,3
30	9,2	**105**	7,1	**180**	7,6
31	4,5	**106**	5,1	**181**	5,1
32	6,0	**107**	6,6	**182**	5,1
33	5,1	**108**	5,9	**183**	5,4
34	5,0	**109**	9,7	**184**	2,9
35	9,9	**110**	6,3	**185**	6,2
36	11	**111**	6,1	**186**	5,6
37	13	**112**	9,4	**187**	6,0
38	9,3	**113**	10	**188**	4,9
39	8,3	**114**	7,4	**189**	5,0
40	9,0	**115**	9,7	**190**	5,6
41	5,2	**116**	73	**191**	5,2
42	7,9	**117**	8,2	**192**	8,5
43	10	**118**	8,4	**193**	7,7
44	4,2	**119**	8,1	**194**	7,9
45	4,9	**120**	6,2	**195**	13
46	37	**121**	6,3	**196**	5,6

47	68	**122**	9,7	**197**	5,1
48	8,0	**123**	5,8	**198**	5,2
49	11	**124**	8,4	**199**	5,3
50	7,7	**125**	9,2	**200**	5,1
51	10	**126**	5,6	**201**	3,3
52	13	**127**	7,0	**202**	9,8
53	6,2	**128**	8,7	**203**	6,2
54	3,6	**129**	5,5	**204**	6,9
55	5,6	**130**	6,7	**205**	5,5
56	4,2	**131**	12	**206**	6,6
57	6,6	**132**	5,1	**207**	5,1
58	8,0	**133**	ND	**208**	580
59	11	**134**	8,2	**209**	8,4
60	96	**135**	5,3	**210**	5,9
61	5,6	**136**	22	**211**	6,8
62	14	**137**	6,3	**212**	5,7
63	9,1	**138**	7,9	**213**	5,2
64	6,3	**139**	5,7	**214**	5,2
65	11	**140**	4,5	**215**	71
66	5,7	**141**	7,0	**216**	6,4
67	8,5	**142**	5,0	**217**	9,8
68	8,4	**143**	5,2	**218**	6,8
69	6,9	**144**	3,6	**219**	5,3
70	5,9	**145**	6,4	**220**	7,0
71	6,5	**146**	5,7	**223**	5,0
72	4,8	**147**	5,1	**224**	5,8
73	16	**148**	6,6	**225**	6,5
74	6,8	**149**	28	**226**	5,0
75	6,5	**150**	5,0		

ND=не определено

Анализ мРНК NQO1 в клетках Beas2B

[00616] Активацию экспрессии NRF2-опосредованного гена NAD(P)H:хинон-акцепторной оксидоредуктазы 1 (NQO1) измеряли с использованием следующей методики анализа:

[00617] клетки BEAS-2B (ATCC CRL-9609) высевали в 96-луночные планшеты с

прозрачными лунками в количестве 20000 клеток/лунка в 75 мкл среды для культивирования клеток и инкубировали в течение ночи (37°C, 5% CO_2). В день 2 в клетки добавляли 25 мкл соединения или контролей и оставляли на 24 ч. В день 3 среду аспирировали из планшета и для проведения анализа экспрессии непосредственно в культивированных клетках без выделения РНК использовали набор Cells-to-CT™ 1-Step TaqMan® Kit (Ambion A25603) в соответствии с инструкциями производителя.

[00618] Вкратце, клетки промывали ледяным PBS и 22,5 мкл раствора ДНКазы/лизирующего раствора комнатной температуры добавляли в клетки и инкубировали при комнатной температуре в течение 5 минут. Для остановки реакции 2,25 мкл стоп-раствора добавляли к клеточному лизату. Образцы разбавляли в соотношении 1:5 с использованием воды, не содержащей нуклеаз, и 2,5 мкл переносили в планшет для ПЦР. ПЦР в режиме реального времени осуществляли с использованием термоциклера C-1000 (Bio-Rad) с использованием человеческого бета-актина в качестве внутреннего контроля. Амплифицировали кДНК с использованием праймера, специфического в отношении NQO1, с использованием мастер-микса 1-step RT-PCR master mix (набор Ambion Cells-to-CT™ 1-Step TaqMan® Kit A25603). Наборы праймеров/зондов, использованные для амплификации кДНК, получали в анализах TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems). Сравнительную CT-методику (ΔΔCT) относительного количественного расчета использовали для расчета относительного уровня мРНК гена-мишени NQO1 согласно описанному в пособии Applied Biosystems Chemistry Guide. Данные, выраженные в виде повышения количества мРНК гена-мишени по сравнению с контролем-носителем (0,1% DMSO) и значениями EC_{50}, определяли путем подгонки данных в четырехпараметрической логистической модели подгонки с использованием XLfit или XE Runner в рамках ActivityBase. Значения EC_{50} для соединений из примеров показаны в таблице 5.

Таблица 5

Соединение из примера №	**EC_{50} (нМ)**	**Соединение из примера №**	**EC_{50} (нМ)**	**Соединение из примера №**	**EC_{50} (нМ)**
1	850	**76**	2,5	**151**	16
2	150	**77**	6,7	**152**	10
3	120	**78**	57	**153**	7,0
4	13	**79**	1,2	**154**	18
5	2,5	**80**	110	**155**	4,8
6	78	**81**	260	**156**	0,29
7	48	**82**	1,3	**157**	4,9
8	48	**83**	35	**158**	1,2
9	24	**84**	36	**159**	0,22

10	140*	**85**	34	**160**	0,72
11	3,5	**86**	8,3	**161**	11
12	8,6	**87**	300	**162**	2,4
13	530	**88**	78	**163**	0,78
14	2,9	**89**	5,1	**164**	2,6
15	850	**90**	8,1	**165**	11
16	2,0	**91**	0,21	**166**	40
17	110	**92**	180	**167**	280
18	73	**93**	15	**168**	85
19	130	**94**	7,8	**169**	140
20	20	**95**	3,7	**170**	0,11
21	7,9	**96**	210	**171**	19
22	15	**97**	750	**172**	1,1
23	33	**98**	330	**173**	35
24	41	**99**	520	**174**	6,6
25	150	**100**	3,4	**175**	35
26	58	**101**	710	**176**	2,8
27	18	**102**	1,0	**177**	2,2
28	93	**103**	67	**178**	13
29	100	**104**	27	**179**	4,1
30	17	**105**	24	**180**	1,1
31	8,5	**106**	2,9	**181**	0,69
32	75	**107**	0,35	**182**	0,83
33	22	**108**	1,5	**183**	5,8
34	3,3	**109**	7,4	**184**	5,6
35	7,5	**110**	1,3	**185**	56
36	130	**111**	2,5	**186**	4,7
37	44	**112**	280	**187**	43
38	17	**113**	240	**188**	7,9
39	45	**114**	16	**189**	0,27
40	94	**115**	4,2	**190**	8,6
41	1,5	**116**	1900	**191**	2,1
42	18	**117**	37	**192**	3,8
43	18	**118**	59	**193**	1,8

44	10	**119**	18	**194**	12
45	110	**120**	1,2	**195**	6,8
46	60	**121**	11	**196**	0,97
47	76	**122**	86	**197**	0,51
48	4,4	**123**	0,26	**198**	0,24
49	19	**124**	6,8	**199**	0,34
50	2,0	**125**	30	**200**	1,2
51	110,0	**126**	32	**201**	0,33
52	140,0	**127**	2,6	**202**	79
53	1,4	**128**	1,9	**203**	0,4
54	7,2	**129**	0,95	**204**	13
55	73	**130**	21	**205**	19
56	4,8	**131**	200	**206**	34
57	2,7	**132**	5,7	**207**	0,89
58	68	**133**	20	**208**	3300
59	21	**134**	2,2	**209**	290
60	2,8	**135**	0,91	**210**	0,24
61	63	**136**	1700	**211**	43
62	120	**137**	6,7	**212**	1,9
63	84	**138**	0,8	**213**	2,2
64	23	**139**	140	**214**	41
65	97	**140**	150	**215**	550
66	27	**141**	35	**216**	110
67	4,8	**142**	0,21	**217**	43
68	32	**143**	0,05	**218**	0,98
69	140	**144**	0,022	**219**	0,18
70	55	**145**	4,9	**220**	15
71	78	**146**	0,23	**223**	15
72	2,8	**147**	0,29	**224**	42
73	130	**148**	22	**225**	110
74	22	**149**	73	**226**	14
75	8,3	**150**	0,97		

* в случае одного теста > 500 нМ

Способ PK/PD-анализа

[00619] Самцам крыс Wistar Han (Charles River labs) перорально или внутривенно вводили тестируемое соединение в дозе с определенной концентрацией. Внутривенную дозу вводили посредством медленного болюсного введения в хвостовую вену. Пероральный состав вводили в желудок посредством гастрального зонда. Регистрировали фактическое время введения.

[00620] Из хвостовой вены в определенные моменты времени отбирали 2×0,25 мл образцов крови в пробирки, содержащих K_2EDTA. Затем собранные образцы крови либо центрифугировали для получения плазмы крови, либо переливали в 1,5 мл пробирки PCR RNAlater, содержащие 650 мкл RNAlater.

[00621] Непосредственно после отбора образцы крови помещали на натуральный лед. В кратчайшие сроки центрифугировали 0,25 мл образцов крови в K_2EDTA (+4°C, 1500 g, 10 мин) и полученную плазму крови хранили в соответствующим образом маркированных полипропиленовых пробирках в морозильной камере при температуре -80°C для определения фармакокинетических параметров в плазме крови. Дополнительные 0,25 мл образцов крови в 1,5 мл пробирках PCR RNAlater, содержащих 650 мкл RNAlater, хранили в холодильнике при 4°C до определения фармакодинамических параметров в крови.

[00622] После последнего отбора образцов каждое животное умерщвляли передозировкой анестетика посредством максимально быстрой и/п инъекции пентобарбитона Na и смерть удостоверяли путем смещения шейных позвонков.

[00623] У каждого животного извлекали легкие и разделяли на 4 равные части непосредственно после извлечения. Первые две части легкого (меченые как левая и правая) помещали в 5 мл пробирку RNAlater tissue protect, содержащую 5 мл стабилизирующего реагента RNAlater, и хранили при 4°C с целью стабилизации РНК (PD-анализ). Две оставшиеся части (меченые как левая и правая) взвешивали и быстро замораживали путем погружения в жидкий азот в полипропиленовых пробирках (PK-анализ).

[00624] Также у каждого животного отбирали печень. Отбирали шесть иллюстративных частей (размером, аналогичным размеру частей легких) из разных участков (толщиной не более 0,5 см). Четыре части (толщиной не более 0,5 см) помещали в две разные (две части на пробирку) 5 мл пробирки RNAlater tissue protect, содержащие 5 мл стабилизирующего реагента RNAlater (срезы тканей полностью погружали в раствор RNA later) и хранили при 4°C (PD-анализ). Две оставшиеся части взвешивали и быстро замораживали путем погружения в жидкий азот в отдельных полипропиленовых пробирках (максимум 0,5 г на пробирку, PK-анализ).

[00625] В некоторых исследованиях сердце, селезенку и головной мозг также отбирали у каждого животного. Такие ткани разрезали на четыре части равного размера, а две части помещали в отдельную 5 мл пробирку RNA later tissue protect, содержащую 5 мл стабилизирующего реагента RNAlater, и хранили при 4°C. Остальные две части взвешивали и помещали по отдельности в полипропиленовые пробирки и быстро замораживали путем погружения в жидкий азот.

[00626] Пробирки с исследуемым образцом, содержащие стабилизирующий реагент для РНК, хранили при прим. +4°С с тем, чтобы обеспечить проникновение стабилизирующего реагента для РНК в толщу ткани. Быстро замороженные срезы хранили в морозильной камере при температуре -80°С.

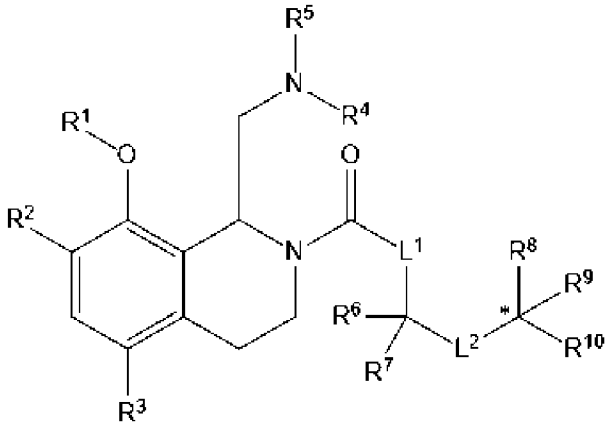
[00627] Образцы для РК-исследования количественно оценивали с применением способа на основе осаждения белка и LC-MS/MS-анализа. Перед анализом размороженные образцы ткани взвешивали и гомогенизировали с последующим добавлением воды со степенью очистки для HPLC, используя Omni-Prep Bead Ruptor (Omni Inc., Кеннесо, Джорджия, США) при 4°С. Образцы гомогенатов плазмы крови и ткани подвергали экстрагированию с использованием осаждения белков ацетонитрилом, подкисленным 0,1% муравьиной кислотой, содержащей внутренний(-ие) стандарт(-ы). Образцы смешивали и центрифугировали при 4000 об/мин. при 4°С в течение 30 минут для удаления осажденных белков и супернатант соответственно разбавляли водой со степенью очистки для HPLC в 96-луночном планшете. Иллюстративные аликвоты гомогенатов плазмы крови и тканей анализировали в отношении тестируемого соединения посредством LC-MS/MS с использованием Waters Xevo TQ-S (Waters Xevo, Элстри, Великобритания) против калибровочных кривых, построенных по стандарту, совместимому с матрицей, и стандартов контроля качества. Стандарты получали путем внесения аликвот с известной концентрацией гомогенатов контрольной плазмы крови и тканей с тестируемым соединением и экстрагирования согласно описанному для экспериментальных образцов.

[00628] Экстрагирование РНК и ПЦР в режиме реального времени для анализа экспрессии гена NQO1 при PD-исследованиях in-vivo проводили согласно описанному ниже.

Общую РНК выделяли с использованием набора для выделения РНК RNeasy plus mini RNA isolation kit (Qiagen) или набора Mouse RiboPure™-Blood RNA Isolation Kit (ThermoFisher Scientific) в соответствии с инструкциями производителям и количественно оценивали с использованием прибора Agilent RNA 6000 Nano. ПЦР в режиме реального времени проводили с использованием термоциклера C-1000 (Bio-Rad) с использованием крысиного бета-актина в качестве внутреннего контроля. Амплифицировали кДНК с использованием праймера, специфического для NQO1/Nqo1, с использованием универсального мастер-микса (Applied Biosystems). Наборы праймеров/зондов, используемые для амплификации кДНК, получали в анализах TaqMan Gene Expression Assays (Applied Biosystems). Сравнительную CT-методику (ΔΔCT) относительного количественного расчета использовали для расчета относительного уровня мРНК гена-мишени NQO1 согласно описанному в пособии Applied Biosystems Chemistry Guide. Данные выражали в виде повышения количества мРНК гена-мишени по сравнению с контролем-носителем, обработанным в соответствии с каждым типом ткани.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



(I),

где:

R^1 выбран из C_{1-4}алкилен-R^{11}, гетероциклила и 8-10-членного бициклического гетероарила; при этом указанный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, C_{1-3}алкилен-OR^{14} и гетероарила, который необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано; и при этом указанный 8-10-членный бициклический гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, галогена, OH и C_{1-3}алкокси;

R^2 выбран из водорода, фтора, хлора и C_{1-3}алкила;

R^3 выбран из водорода, фтора, хлора, брома, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}алкила, C_{1-3}галогеналкила и циано;

R^4 представляет собой водород или C_{1-4}алкил;

R^5 представляет собой -C(O)-C_{1-4}алкил, -C(O)-гетероарил или -C(O)-арил, при этом указанные гетероарил и арил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, гидрокси, C_{1-3}алкокси, CO_2R^{15} и циано; или

R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероарильное или гетероциклильное кольцо, при этом:

указанное гетероциклильное кольцо содержит один или несколько фрагментов -C(O)-, присоединенных к атому азота, и является необязательно конденсированным с арильным или гетероарильным кольцом или необязательно присоединенным посредством спиросвязи к C_{3-7}циклоалкильной группе; и

указанные гетероарильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}галогеналкила, циано, $NR^{16}R^{17}$, $C(O)R^{18}$, $S(O)R^{19}$ и SO_2R^{20};

L^1 и L^2 независимо выбраны из связи и -$CR^{21}R^{22}$-;

R^6 и R^7 независимо выбраны из водорода, C_{1-4}алкила и C_{3-7}циклоалкила; или

R^6 и R^7, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо;

R^8 выбран из CO_2R^{23}, $C(O)NHSO_2C_{1-3}$алкила, тетразолила, 3-трифторметил-1,2,4-триазол-5-ила и группы миметика на основе карбоновой кислоты, выбранной из гидроксамовых кислот, сложных эфиров гидроксамовых кислот, фосфоновых кислот, фосфиновых кислот, сульфоновых кислот, сульфиновых кислот, сульфонамидов, сульфонилмочевин, ацилмочевин, тиазолидиндиона, оксазолидиндиона, оксадиазол-5(4*H*)-она, тиадиазол-5(4*H*)-она, оксатиадиазол-2-оксида, оксадиазол-5(4*H*)-тиона, изоксазола, тетрамовой кислоты, циклопентан-1,3-дионов и циклопентан-1,2-дионов;

R^9 выбран из водорода, C_{1-4}алкила, гидрокси, C_{1-3}алкокси и галогена;

R^{10} выбран из водорода и C_{1-4}алкила; или

R^9 и R^{10}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6-членное циклоалкильное кольцо; или

L^2 представляет собой связь, и R^7 и R^{10}, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5-, 6- или 7-членное циклоалкильное или гетероциклильное кольцо, при этом:

указанное гетероциклильное кольцо содержит 1 или 2 гетероатома, независимо выбранные из азота, кислорода и серы;

указанное циклоалкильное кольцо необязательно содержит 1 или 2 углерод-углеродные двойные связи и необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3}алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3}алкиленовую группу, соединяющую C* с атомом углерода кольца; и

указанные циклоалкильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, C_{1-3}галогеналкила и дейтерия;

R^{11} выбран из $-C(O)-R^{24}$, $-SO_2-R^{25}$, $-NR^{26}C(O)-R^{27}$, $-NR^{28}SO_2-R^{29}$, гетероциклила, арила и гетероарила; при этом указанные арильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклила и циано; и указанная гетероциклильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, оксо и циано;

R^{12} выбран из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, OR^{31}, $NR^{32}R^{33}$, арила и гетероарила, при этом указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

R^{13} выбран из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, гетероарила, гетероциклила и $NR^{34}R^{35}$, при этом указанные гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

R^{17} выбран из водорода, C_{1-4}алкила, $C(O)C_{1-3}$алкила и $C(O)NR^{36}R^{37}$;

R^{18}, R^{19} и R^{20} независимо выбраны из C_{1-4}алкила, OH, C_{1-3}алкокси и $NR^{38}R^{39}$;

R^{24} выбран из C_{1-4}алкила, $NR^{40}R^{41}$ и OR^{42};

R^{25} выбран из C_{1-4}алкила и $NR^{43}R^{44}$;

R^{27} выбран из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-3}галогеналкила, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{45}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

R^{29} выбран из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-3}галогеналкила, арила и гетероарила, при этом указанные арил и гетероарил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{46}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано;

R^{30} выбран из гидрокси, C_{1-3}алкокси, C_{3-7}циклоалкила, циано и $NR^{47}R^{48}$;

R^{40} выбран из водорода и C_{1-4}алкила;

R^{41} выбран из водорода, C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-3}алкокси, арила и гетероарила; или

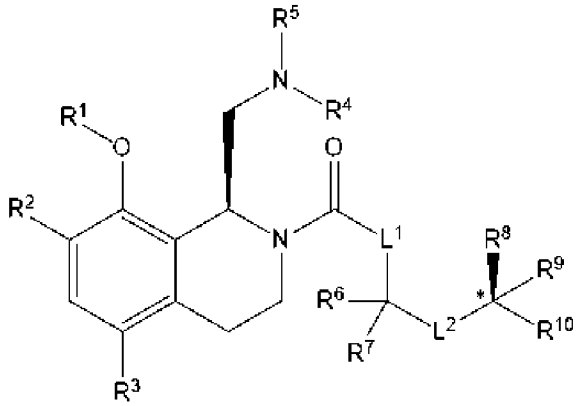
R^{40} и R^{41}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное гетероарильное или гетероциклильное кольцо, при этом указанные гетероарильное и гетероциклильное кольца необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, C_{3-7}циклоалкила и циано;

R^{45} и R^{46} независимо выбраны из гидрокси, C_{1-3}алкокси и C_{3-7}циклоалкила; и

R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{26}, R^{28}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{47} и R^{48} независимо выбраны из водорода, C_{1-4}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1, где указанное соединение характеризуется структурной формулой IA, показанной ниже:



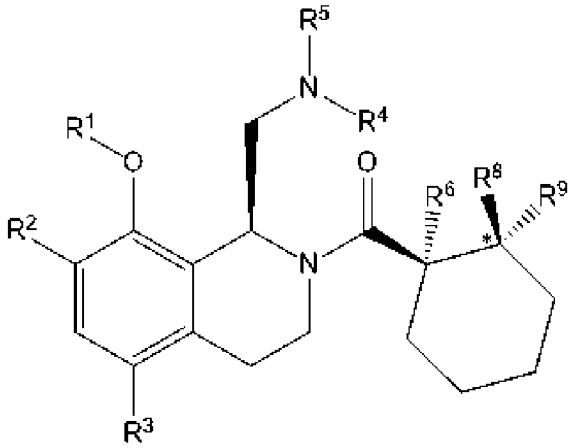
(IA),

где L^1 и L^2, а также R^1 - R^{10} являются такими, как определено в п. 1.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где L^2 представляет собой связь, и R^7 и R^{10}, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-, 5- или 6-членное

циклоалкильное кольцо.

4. Соединение по п. 1, где указанное соединение характеризуется структурной формулой IB, показанной ниже:



(IB),

где R^1 - R^6, R^8 и R^9 являются такими, как определено в п. 1, и циклогексильное кольцо необязательно замещено одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и дейтерия, и циклогексильное кольцо необязательно соединено мостиковой связью в виде C_{1-3}алкиленовой группы, соединяющей два атома углерода кольца, или R^9 необязательно представляет собой C_{1-3}алкиленовую группу, соединяющую C* с атомом углерода кольца.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^8 представляет собой CO_2R^{23}, и R^{23} представляет собой водород.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^9 представляет собой водород или C_{1-4}алкил.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^9 представляет собой водород или метил.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^1 представляет собой C_{1-4}алкилен-R^{11}.

9. Соединение по п. 8, где R^1 представляет собой CH_2-R^{11}.

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^{11} выбран из -C(O)-R^{24}, -NR^{26}C(O)-R^{27}, гетероциклила, арила и гетероарила, при этом указанные арильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклила и циано; и указанная гетероциклильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, оксо и циано.

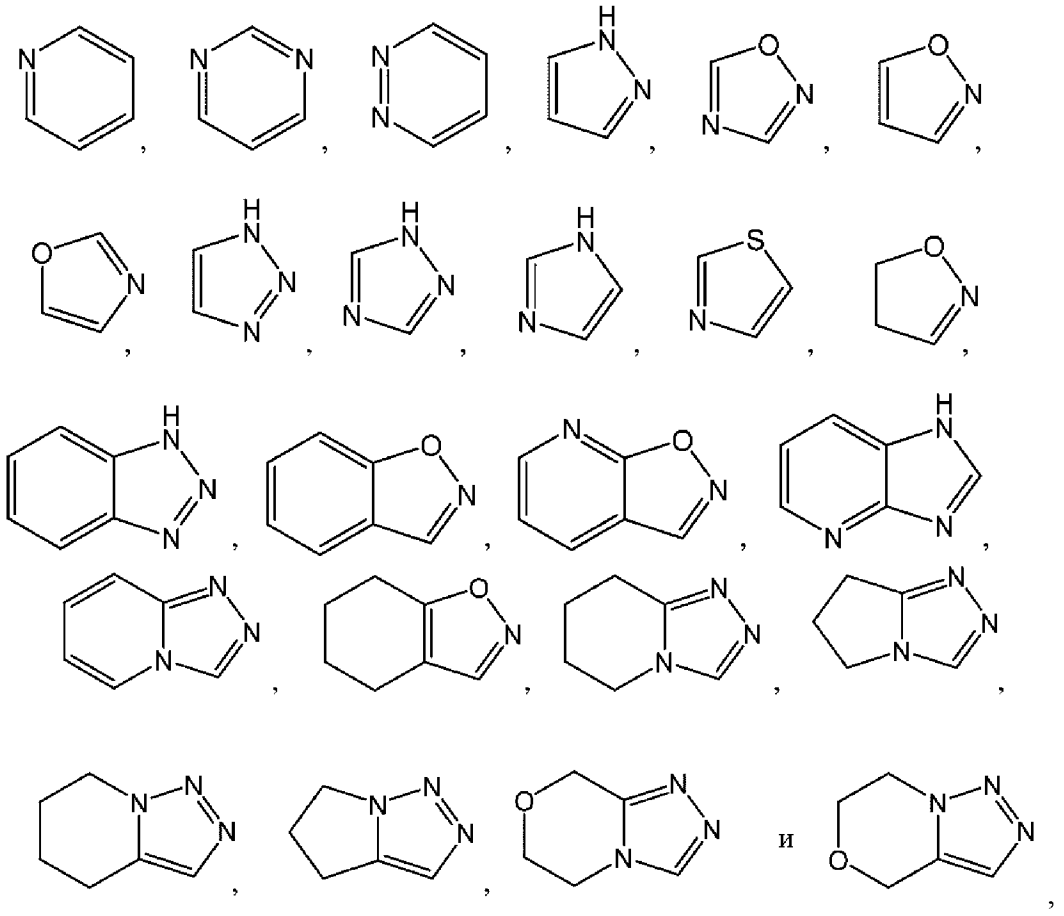
11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^{11} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклила и циано.

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^{11} представляет собой гетероарил,

необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из метила, этила, изопропила, дифторметила, трифторметила, хлора, фтора, циклопропила, метокси, циано, оксетанила, CH_2-R^{30} и C_2H_4-R^{30}.

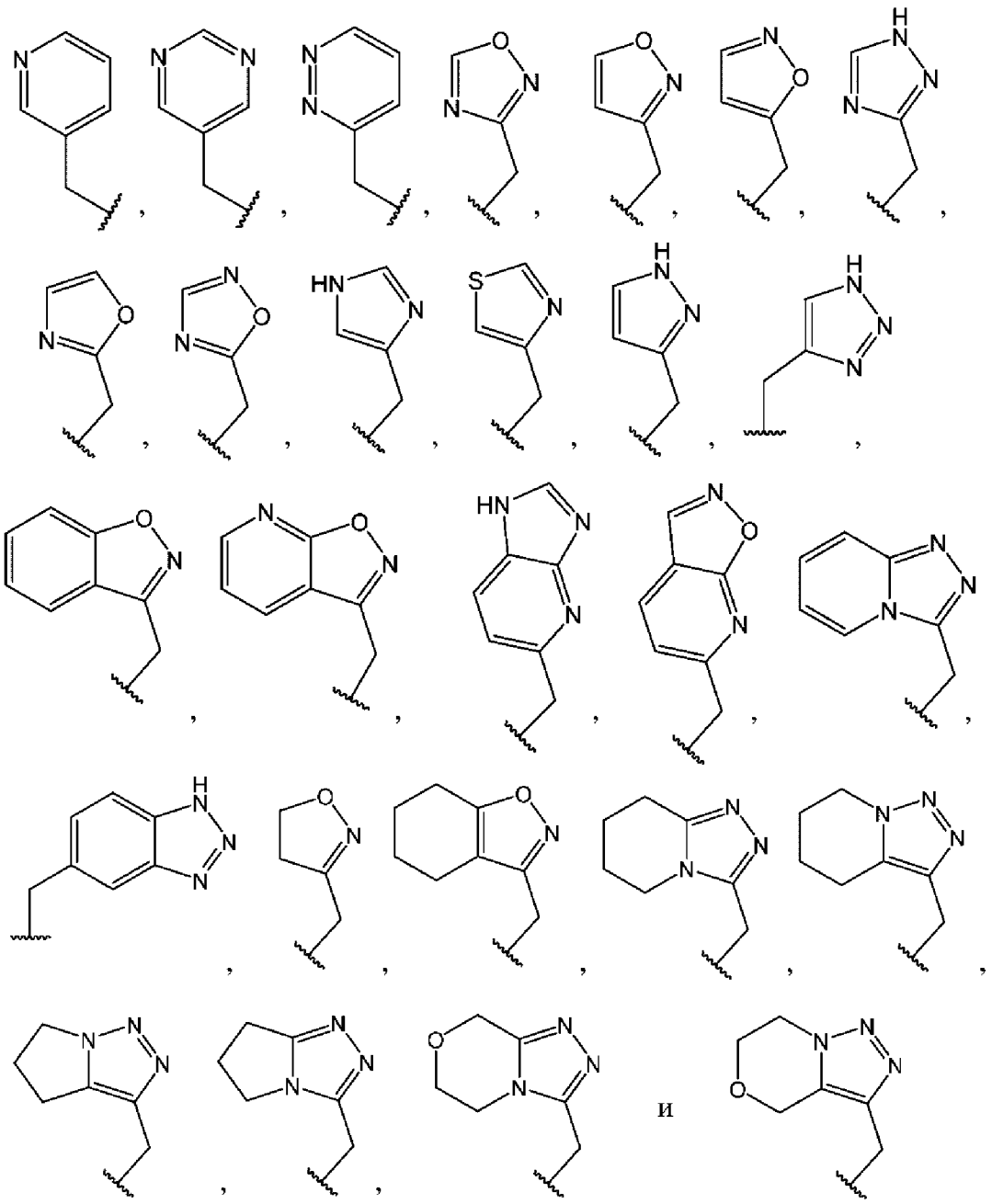
13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^{11} представляет собой пиридил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-оксадиазолил, бензотриазолил, бензизоксазолил, изоксазолопиридинил, имидазопиридинил или триазолопиридинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклила и циано.

14. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^{11} представляет собой гетероарил, выбранный из:



при этом каждый гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклила и циано.

15. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^1 выбран из одной из следующих групп:



где ~~~ представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{1-3}галогеналкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{1-4}алкилен-R^{30}, галогена, OH, C_{1-3}алкокси, гетероциклила и циано.

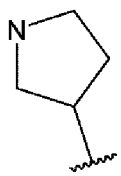
16. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^1 представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, гетероарила и C_{1-3}алкилен-OR^{14}, при этом указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано.

17. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^1 представляет собой пиперидинил или пирролидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими

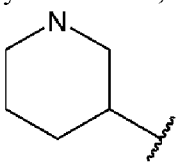
заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, гетероарила и C_{1-3}алкилен-OR^{14}, при этом указанный гетероарил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, C_{3-7}циклоалкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано.

18. Соединение по п. 17, где R^1 представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, гетероарила и C_{1-3}алкилен-OR^{14}, при этом указанный гетероарил необязательно замещен C_{1-4}алкилом или C_{3-7}циклоалкилом.

19. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^1 выбран из одной из следующих групп:



и



,

где ~~~ представляет точку присоединения группы к атому кислорода остальной части соединения, и где каждая группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из -C(O)-R^{12}, SO_2-R^{13}, гетероарила и C_{1-3}алкилен-OR^{14}, при этом указанный гетероарил необязательно замещен C_{1-4}алкилом или C_{3-7}циклоалкилом.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, где R^2 представляет собой водород или фтор.

21. Соединение по любому из пп. 1-20, где R^3 представляет собой водород или хлор.

22. Соединение по любому из пп. 1-21, где R^4 представляет собой водород, и R^5 представляет собой -C(O)-C_{1-4}алкил или -C(O)-арил, при этом указанный арил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, гидрокси, C_{1-3}алкокси, CO_2R^{15} и циано.

23. Соединение по любому из пп. 1-21, где R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное или гетероциклильное кольцо, при этом указанный гетероциклил содержит фрагмент -C(O)-, присоединенный к атому азота, и является необязательно конденсированным с арильным или гетероарильным кольцом или необязательно присоединенным посредством спиросвязи к C_{3-7}циклоалкильной группе, и при этом указанные гетероарил и гетероциклил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена, OH, C_{1-3}алкокси и циано.

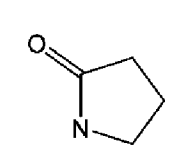
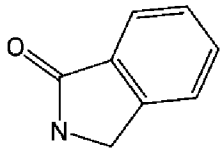
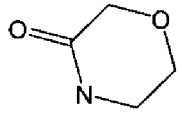
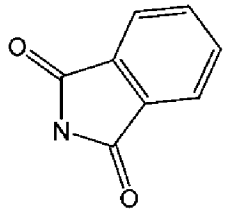
24. Соединение по п. 23, где R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена и OH.

25. Соединение по п. 24, где 5-членное гетероарильное кольцо представляет собой пиразолил.

26. Соединение по п. 23, где R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они

присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклильное кольцо, при этом указанный гетероциклил содержит фрагмент -C(O)-, присоединенный к атому азота, и является необязательно конденсированным с арильным кольцом или необязательно присоединенным посредством спиросвязи к C_{3-7}циклоалкильной группе, и при этом указанный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена и OH.

27. Соединение по любому из пп. 1-21, где R^4 и R^5, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклический фрагмент, выбранный из одного из следующих:


,

,

и

,

где насыщенное кольцо гетероциклического фрагмента необязательно присоединено посредством спиросвязи к C_{3-7}циклоалкильной группе, и где указанный гетероциклический фрагмент необязательно замещен одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из C_{1-4}алкила, галогена и OH.

28. Соединение по п. 1, которое выбрано из любого из следующего:

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(2-(5-метилизоксазол-3-карбоксамидо)этокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(2-(бензо[d]оксазол-2-карбоксамидо)этокси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(5-метилизоксазол-3-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(2-метилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5,7-дихлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-(((S)-1-(2-метилтиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-

1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-(((S)-1-(5-метилтиазол-2-ил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-(((S)-1-(5-метилпиридазин-3-ил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((2-этил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((1S)-5-бром-8-((5-метилтиазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксо-1,3,3a,4,5,6-гексагидро-2H-изоиндол-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-(пиридазин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-(циклопропилметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-илметокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((7-метокси-1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-имидазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-циано-1-этил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((1S)-5-бром-8-(1-(1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((1S)-5-бром-8-(1-(1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((1-

оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-8-((1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-имидазол-2-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-(2,2-дифторэтил)-1H-имидазол-2-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-этил-1H-пиразол-3-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-фтор-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-метил-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-циано-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-метокси-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((1-оксоизоиндолин-2-ил)метил)-5-(трифторметил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(((S)-1-(тиазол-5-карбонил)пирролидин-3-ил)окси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-метилтиазол-2-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-бром-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изотиазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-2-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метилизотиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(изотиазол-3-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((1S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(R)-4-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-метил-4-оксобутановой кислоты;

1-(((S)-2-((1R,2S)-2-(2H-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-изопропил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиримидин-5-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1R,2S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-(пиридазин-3-илметокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(имидазо[1,2-a]пиримидин-2-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-

карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(изоксазоло[5,4-b]пиридин-3-илметокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метилизоксазоло[5,4-b]пиридин-6-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бицикло[2.2.1]гептан-2-карбоновой кислоты;

3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-индазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(бензо[d]изоксазол-3-илметокси)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4,4-дифторциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1R,2S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-фторциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-этилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-этилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-

1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-этил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-изопропил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-хлор-5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-метилизоксазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(2-метоксиэтил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-(((S)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-(((R)-3-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2S)-2-((S)-5-хлор-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-циклопропил-5-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-(дифторметил)пиримидин-5-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,5-диметил-4,5-дигидроизоксазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидробензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-((2,5-бис(дифторметил)-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-карбоновой кислоты;

(R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4,4-d2 кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(2-метоксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

1-(((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-2-((1R,2S)-2-метил-2-(2H-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)пирролидин-2-она;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((4,4-диметил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метил-4-(трифторметил)изоксазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1,5-диметил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-(дифторметил)-5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-

1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(метоксиметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-4-метил-2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((7-фтор-2,7a-дигидробензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((6,7-дифторбензо[d]изоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метилизоксазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2S)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4-(трифторметил)пиримидин-5-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-циклопропил-5-(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-

2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-(2-(диметиламино)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-1-метил-2-((S)-5-метил-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-8H-[1,2,4]триазоло[3,4-c][1,4]оксазин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4-циклопропил-5-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-фтор-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((4,5-диметил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклопентан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-c][1,2,3]триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1*S*,2*R*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-5*H*-пирроло[2,1-*c*][1,2,4]триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-циклопропил-4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-1H-имидазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-8-((5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-(((S)-1-(метилсульфонил)пирролидин-3-ил)окси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-(((S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-4H-[1,2,3]триазоло[5,1-c][1,4]оксазин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-1-метил-2-((S)-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((1-метил-5-(трифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-8-((1,5-бис(дифторметил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-5-хлор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((R)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-(((S)-2-метил-5-оксопирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-1-((3-оксоморфолино)метил)-8-((4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)циклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-бром-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-5-(оксетан-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-

1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((3-оксоморфолино)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,6R)-6-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты;

5-(((S)-2-((1R,2S)-2-(1H-тетразол-5-ил)циклогексан-1-карбонил)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)метил)-5-азаспиро[2.4]гептан-6-она;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-7-фтор-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)тиазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-метилтиазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((2-метил-2H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1R,3S,4R,6S)-4-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновой кислоты;

(1S,3S,4R,6R)-4-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилбицикло[4.1.0]гептан-3-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((6,7-дигидро-5H-пирроло[2,1-c][1,2,4]триазол-7-ил)окси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R,4S,5R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4,5-d2 кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((2-оксо-4-(трифторметил)пирролидин-1-ил)метил)-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((1S)-5-хлор-8-((1-метил-1,4,5,6-тетрагидроциклопента[d][1,2,3]триазол-5-ил)окси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4,4-дифтор-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R,4S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-фтор-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R,4R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилциклогексан-1-карбоновой-4-d кислоты;

(1S,2R,4S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R,5S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R,5R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2R,4R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(2S,3R)-3-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты;

(1R,2R,6S)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1R,2R,6R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

(1S,2S,3R)-2-((S)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты и

(1*S*,2*S*,3*S*)-2-((*S*)-5-хлор-8-((5-(дифторметил)-1-метил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)-1-((6-оксо-5-азаспиро[2.4]гептан-5-ил)метил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-гидрокси-1-метилциклогексан-1-карбоновой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемую соль и одно или несколько фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ.

30. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 29 для применения в терапии.

31. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 29 для применения в лечении заболеваний или нарушений, опосредованных активацией Nrf2.

32. Соединение по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 29 для применения в лечении хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, диабета, атеросклероза, гипертензии, сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, CKD, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса или увеита.

33. Способ лечения заболевания или нарушения, выбранных из хронической обструктивной болезни легких, острой, хронической и тяжелой астмы, острого повреждения легких/острого респираторного дистресс-синдрома с сопутствующим синдромом полиорганной недостаточности или без него, фиброза легких, включая идиопатический фиброз легких, кистозного фиброза, диабета, атеросклероза, гипертензии,

сердечной недостаточности, инфаркта миокарда и восстановления после него, ремоделирования сердца, видов сердечной аритмии, гипертрофии сердца, сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, диабетической кардиомиопатии, ожирения, метаболического синдрома, сахарного диабета, инсулинорезистентности, легочной артериальной гипертензии, субарахноидального кровоизлияния, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, бета-талассемии, серповидно-клеточной анемии, ревматоидного артрита, синдрома раздраженной толстой кишки, язвенного колита, болезни Крона, псориаза, индуцированного облучением дерматита, атопического дерматита, неалкогольной жировой болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, индуцированного токсинами заболевания печени, вирусного гепатита и цирроза, хронического заболевания почек, диабетической нефропатии, аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек, CKD, ассоциированного с диабетом 1 типа (T1D), IgA-нефропатии (IgAN), синдрома Альпорта, фокально-сегментарного гломерулосклероза, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза, лобно-височной деменции, рассеянного склероза, наследственной атаксии Фридрейха, рака легкого, рака молочной железы, рака толстой кишки, возрастной макулярной дегенерации (AMD), эндотелиальной дистрофии роговицы Фукса и увеита, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-28 или его фармацевтически приемлемой соли.

По доверенности