

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041402**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.20

(21) Номер заявки
202092146

(22) Дата подачи заявки
2019.04.17

(51) Int. Cl. **C07D 405/14** (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА В КАЧЕСТВЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ МОДУЛЯТОРОВ ДОПАМИНОВОГО D1 РЕЦЕПТОРА

(31) 62/660,622

(32) 2018.04.20

(33) US

(43) 2021.01.25

(86) PCT/US2019/027842

(87) WO 2019/204418 2019.10.24

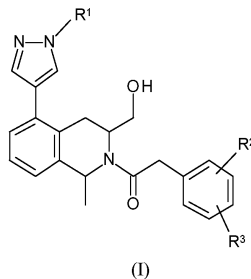
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)

(56) WO-A1-2016055479
WO-A1-2014193781
WO-A1-2017070068

(72) Изобретатель:
**Коутс Дейвид Эндрю, Хао Цзюньлян,
Хиллиард Дэрил Уэйн (US)**

(74) Представитель:
**Парамонова К.В., Угрюмов В.М.,
Христофоров А.А., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Костюшенкова
М.Ю., Лебедев В.В., Лыу Т.Н.,
Строкова О.В. (RU)**

(57) Изобретение предлагает некоторые соединения (фенил)-(пиразол)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она формулы I в качестве D1 позитивных аллостерических модуляторов (ПАМ) и их фармацевтические композиции. В изобретении также предложены способы применения соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли для лечения некоторых симптомов болезни Паркинсона, шизофрении, СДВГ или болезни Альцгеймера.

**B1****041402****041402****B1**

Изобретение предлагает некоторые (фенил)-(пиразол)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-оновые соединения, их фармацевтические композиции и способы их применения при лечении болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, шизофрении и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

Многие применяемые в настоящее время лекарственные средства действуют прямо или косвенно через допаминовые рецепторы. К ним относятся агонисты дофамина и предшественник дофамина L-DOPA при болезни Паркинсона, высвобождающие допамин при синдроме дефицита внимания и нарколепсии и ингибиторы обратного захвата дофамина при депрессии. Рецептор D1 играет важную роль в двигательной активности и удовлетворенности, а также особую роль в поддержании высших когнитивных функций рабочей памяти, внимания и исполнительных функций (Arnsten AF, Cereb. Cortex (2013) 23, 2269-2281). Попытки разработать агонисты D1 для клинического применения до сих пор не увенчались успехом, что дало толчок поиску альтернативных подходов к увеличению активности рецептора D1.

Один из таких подходов заключается в идентификации аллостерического потенциатора, также известного как позитивный аллостерический модулятор или ПАМ, рецептора дофамина D1. (Svensson K, et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (2017) 360:117-128). Аллостерические модуляторы - это агенты, которые либо потенцируют (позитивный аллостерический модулятор, или ПАМ), либо ингибируют (негативный аллостерический модулятор или НАМ) действие природного лиганда путем связывания с сайтом, который отличается от сайта ортостерического связывания на рецепторе (сайт аллостерического связывания). Увеличивая сродство дофамина к рецептору D1, потенциатор D1 может усиливать ответ на эндогенный дофамин, повышая тонус D1, когда и где высвобождается дофамин. Этот режим активности отличается от агониста D1, который активирует все рецепторы D1, к которым у него есть доступ, пока он присутствует. На животных моделях когнитивной и двигательной активности агонисты D1 демонстрируют колоколообразные зависимости от дозы, которые, вероятно, связаны с чрезмерной стимуляцией при более высоких дозах. Некоторые агонисты D1 также демонстрируют быстрое развитие толерантности из-за постоянной активации рецептора D1. Напротив, поскольку потенциатор D1 будет зависеть от эндогенного тонуса и подчиняться нормальному контролю с обратной связью, он может иметь гораздо меньшую склонность к чрезмерной стимуляции. Учитывая вовлечение дофамина и передачи сигналов рецептора D1 в этих функциях центральной нервной системы, потенциатор D1, который может увеличивать активность рецептора D1, может обеспечить альтернативный и/или улучшенный агент для лечения некоторых заболеваний, связанных с допамином.

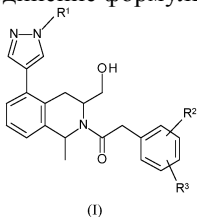
Болезнь Паркинсона является хроническим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся потерей допаминергических нейронов в головном мозге. Болезнь Паркинсона проявляется тремором в состоянии покоя наряду с другими моторными симптомами (например, брадикинезией и постоуральной нестабильностью) и немоторными симптомами (например, когнитивными нарушениями, нарушениями сна и депрессией). Современные способы лечения болезни Паркинсона включают введение неселективных предшественников дофамина, таких как леводопа, и агонистов допаминовых рецепторов. Терапия агонистами допаминовых рецепторов прямого действия также может быть связана с расстройствами импульсного контроля, психозами и ухудшением когнитивных функций из-за их относительно большого сродства к рецепторам D2. Шизофрения является изнуряющим заболеванием со сложными патологическими механизмами. Компонентом шизофрении являются когнитивные нарушения, которые могут быть связаны с недостаточностью активации рецептора D1 или подавления регуляции рецептора D1. Была выдвинута гипотеза, что активация D1, избирательная по сравнению с модуляцией D2, может быть эффективной при лечении когнитивных нарушений, связанных с шизофренией. Болезнь Альцгеймера является хроническим прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся потерей нейронов и синапсов в коре головного мозга и некоторых подкорковых областях. Прогрессирование заболевания включает когнитивные нарушения, которые, как предполагается, частично обусловлены сниженной активацией рецептора D1; таким образом, активация D1 может обеспечивать терапевтический эффект при лечении когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера. СДВГ является расстройством нервного развития, характеризующееся трудностями с сосредоточением внимания, чрезмерной активностью или трудностями в управлении своим поведением в соответствии с возрастом человека. Предполагается, что активация D1 может обеспечить терапевтический эффект при лечении СДВГ. Таким образом, остается значительная неудовлетворенная потребность в безопасном и эффективном лечении когнитивных или других неврологических нарушений, связанных с шизофренией, болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера и/или СДВГ, таких как альтернативные и/или улучшенные аллостерические модуляторы, позитивные к рецептору D1 дофамина (D1 ПАМ).

В WO 2014/193781 перечислены некоторые 3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-иловые соединения как D1 ПАМ для лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, болезнью Альцгеймера, шизофренией, депрессией или СДВГ.

Настоящее изобретение предлагает некоторые новые соединения, которые являются селективными ПАМ рецептора дофамина 1 (D1) и демонстрируют выгодную комбинацию фармакологических свойств, таких как усиление передачи сигналов рецептора D1 человека в ответ на допамин, высокую доступность при пероральном приеме *in vivo* и эффективность *in vivo* в локомоторной активации животных, которые

привыкли к окружающей среде. Считается, что как таковые, соединения настоящего изобретения полезны при лечении болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, шизофрении и/или СДВГ. Соединения настоящего изобретения могут обеспечить альтернативное лечение таких нарушений.

В данном изобретении предложено соединение формулы I

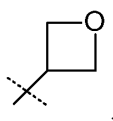


где

R¹ представляет собой -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH,



или



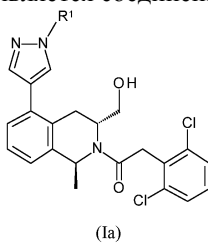
R² представляет собой -F или -Cl и

R³ представляет собой -H, -F или -Cl;

или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединения формулы I или их фармацевтически приемлемые соли особенно полезны в способах лечения согласно изобретению, но некоторые конфигурации являются предпочтительными. Следующие параграфы описывают такие предпочтительные конфигурации. Хотя данное изобретение, как воплощено в формуле I, охватывает все отдельные энантимеры и диастереомеры, а также смеси диастереомеров и смеси энантимеров указанных соединений, включая рацемические смеси, соединения с абсолютной конфигурацией, определенные ниже, являются предпочтительными. Следует понимать, что указанные предпочтения относятся и к способам лечения, и к новым соединениям согласно изобретению, и к их фармацевтически приемлемым солям.

Конкретным соединением формулы I является соединение формулы Ia



где

R¹ представляет собой -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH,

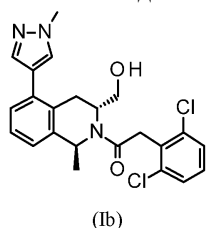


или



или его фармацевтически приемлемая соль.

Конкретным соединением формулы I является соединение формулы Ib



или его фармацевтически приемлемая соль, которая в форме свободного основания также может называться 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-

дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он.

Кроме того, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, Ia и/или Ib или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательный агент.

Следующие конкретные варианты реализации представляют собой соединения и/или соли формулы I, Ia и/или Ib.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 1-((1S,3R)-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 1-((1S,3R)-5-(1-(2-(1-оксиданеил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2-хлор-6-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2-хлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2-хлор-6-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2,6-дифторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2-хлор-5-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2-хлор-4-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2,3-дифторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

В настоящем изобретении предложено соединение, которое представляет собой 2-(2,5-дифторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает соединение и/или соль одного из конкретных вариантов реализации из приведенного выше списка, а также фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательный агент.

Соединения настоящего изобретения представляют собой селективные ПАМ рецептора дофамина 1 (D1) с минимальной активностью в отношении рецептора дофамина 2 (D2). Соединения настоящего изобретения могут дополнительно обеспечивать их терапевтические преимущества, избегая при этом рисков взаимодействия лекарственное средство-лекарственное средство. Как таковые, соединения настоящего изобретения считаются полезными для лечения состояний, при которых пониженная активность D1 играет роль, а активация D2 нежелательна, таких как болезнь Паркинсона и шизофрения, включая облегчение некоторых связанных симптомов, таких как двигательные симптомы и когнитивные нарушения, связанные с болезнью Паркинсона и когнитивными нарушениями, и негативные симптомы, связанные с шизофренией, такие как, например, легкие когнитивные нарушения или деменция. Также считается, что соединения настоящего изобретения полезны для улучшения двигательных симптомов болезни Паркинсона в качестве монотерапии или в комбинации с другими видами лечения. Считается также, что соеди-

нения настоящего изобретения полезны для лечения определенных симптомов болезни Альцгеймера, таких как когнитивные нарушения, например, легкие когнитивные нарушения. Кроме того, считается, что соединения настоящего изобретения полезны при лечении определенных симптомов СДВГ.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы Ia или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии. Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы Ib или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, Ia или Ib и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей или вспомогательных агентов. Кроме того, этот аспект изобретения обеспечивает фармацевтическую композицию для лечения болезни Паркинсона, например, когнитивных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, содержащую соединение формулы I, Ia или Ib и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, носителей или вспомогательных агентов. В другом варианте реализации этого аспекта изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция для смягчения двигательного нарушения, связанного с болезнью Паркинсона, содержащая соединение формулы I, Ia или Ib и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, носителей или вспомогательных агентов.

В другом варианте реализации этого аспекта изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция для лечения болезни Альцгеймера, например, для смягчения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, содержащая соединение формулы I, Ia или Ib и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, носителей или вспомогательных агентов.

В другом варианте реализации этого аспекта изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция для лечения шизофрении, например, для смягчения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, содержащая соединение формулы I, Ia или Ib и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, носителей или вспомогательных агентов.

В другом варианте реализации настоящего изобретения обеспечивается фармацевтическая композиция для лечения СДВГ, содержащая соединение формулы I, Ia или Ib, и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, носителей или вспомогательных агентов.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения болезни Паркинсона, например когнитивных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, или, например, смягчения двигательных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, Ia или Ib.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения болезни Альцгеймера, например, когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, Ia или Ib.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения шизофрении, например, когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, Ia или Ib.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения СДВГ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы I, Ia или Ib.

В одном из вариантов реализации этого аспекта настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы I, Ia или Ib для применения при лечении болезни Паркинсона. В одном конкретном варианте реализации изобретение обеспечивает соединение формулы I, Ia или Ib для применения при лечении когнитивных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона. В другом конкретном варианте реализации изобретение обеспечивает соединение формулы I, Ia или Ib для применения при смягчении двигательного нарушения, связанного с болезнью Паркинсона.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы I, Ia или Ib для применения при лечении шизофрении, например, при лечении когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы I, Ia или Ib для применения при лечении СДВГ.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы I, Ia или Ib для применения при лечении болезни Альцгеймера, например при лечении когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера.

В еще одном другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы I, Ia или Ib в производстве лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона, например, для лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона, или смягчение двигательных нарушений, связанных с болезнью Паркинсона.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы I, Ia или Ib в производстве лекарственного средства для лечения шизофрении, например, для лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы I, Ia или Ib в

производстве лекарственного средства для лечения болезни Альцгеймера, например, для лечения когнитивных нарушений, связанных с болезнью Альцгеймера.

Кроме того, настоящее изобретение предлагает применение соединения формулы I, Ia или Ib в производстве лекарственного средства для лечения СДВГ.

Несмотря на то, что соединения, применяемые в способах согласно настоящему изобретению, можно вводить непосредственно без использования каких-либо рецептур, соединения, как правило, вводят в форме фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы I, Ia или Ib в качестве активного ингредиента и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель и/или вспомогательный агент. Указанные композиции можно вводить различными способами, включая пероральный, подъязычный, интраназальный, подкожный, внутривенный и внутримышечный. Указанные фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники. См., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (University of the Sciences in Philadelphia, ред., 21^е изд., Lippincott Williams & Wilkins Co., 2005).

Композиции предпочтительно получают в виде стандартной лекарственной формы, где каждая дозировка содержит от около 0,5 до около 800 мг активного ингредиента. Термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным формам, подходящим для введения в качестве стандартных дозировок субъекту-человеку и другим млекопитающим, где каждая стандартная форма содержит предварительно определенное количество активного вещества, которое по результатам вычислений обеспечивает желательный терапевтический эффект, вместе с по меньшей мере с одним подходящим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем и/или вспомогательным агентом. Следует понимать, что количество фактически введенного соединения определяет врач с учетом релевантных обстоятельств, включая подлежащее лечению патологическое состояние, выбранный способ введения, фактически вводимое соединение или соединения, возраст, массу и ответ конкретного пациента, а также тяжесть симптомов пациента. Предполагается, что соединение изобретения, как, например, в фармацевтической композиции изобретения, будет использоваться для лечения болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона и/или шизофрении, как, например, лечения умеренного когнитивного нарушения, связанного с этими заболеваниями, при длительном введении.

Как используется в данном документе, термин "пациент" относится к млекопитающему, например, человеку, нуждающемуся в лечении расстройства или заболевания. Человек является предпочтительным пациентом.

Как используется в данном документе, термины "лечение" или "смягчение" предназначены для обозначения всех процессов, в которых может быть замедление, прерывание, остановка, контроль или остановка прогрессирования существующего расстройства и/или уменьшение его симптомов, но не обязательно указывает на полное устранение всех симптомов.

Как используется в данном документе, термин "эффективное количество" соединения формулы I, Ia или Ib относится к количеству, то есть дозировке, которая эффективна для усиления опосредованного допамином ответа у пациента. Предпочтительное "эффективное количество" можно определить как количество, которое может способствовать бодрствованию или состоянию тревоги у пациента по сравнению с пациентом при отсутствии лечения. При определении эффективного количества или дозы соединения формулы I, Ia или Ib учитывается ряд факторов, включая, но не ограничиваясь этим, соединение, которое необходимо ввести, и его конкретный состав; размер пациента, возраст и общее состояние здоровья; степень поражения или тяжесть расстройства; реакция отдельного пациента; режим введения; и другие соответствующие обстоятельства.

"Фармацевтически приемлемые соли" или "фармацевтически приемлемая соль" относится к относительно нетоксичной неорганической и органической соли или солям соединения согласно настоящему изобретению. Специалистам в данной области техники понятно, что соединения данного изобретения могут образовывать соли. Соединения данного изобретения содержат основные гетероциклы и, соответственно, вступают в реакцию с любыми из множества неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот. Такие фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и общие методики их получения известны в данной области техники. См., например, P. Stahl, et al., HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL SALTS: PROPERTIES, SELECTION AND USE, (VCHA/Wiley-VCH, 2008); S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 66, No. 1, January 1977.

Сокращения, используемые в настоящем документе, имеют следующие определения:

"ABT" означает 1-аминобензотриазол.

"AMPA" означает α -амино-3-гидроксил-5-метил-4-изоксазолпропионовую кислоту.

"Bn" означает бензил

"Солевой раствор" обозначает насыщенный NaCl.

"BSA" обозначает бычий сывороточный альбумин

"цАМФ" означает циклический аденозинмонофосфат.

"CHO" означает яичник китайского хомячка.

"DCM" обозначает дихлорметан.

"DMEM" означает среду Игла в модификации Дульбекко

"DMSO" обозначает диметилсульфоксид (пердеитерированный [d6], если его используют для ЯМР).

"EC_x" означает концентрацию тестируемого соединения, которая дает x% максимального наблюдаемого эффекта.

"EtOAc" обозначает этилацетат.

"EtOH" означает этанол или этиловый спирт.

"FBS" означает фетальную бычью сыворотку.

"HEPES" обозначает 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту.

"HTRF" означает однородную флуоресценцию с временным разрешением.

"ч" означает час или часы.

"IBMX" означает 3,7-дигидро-1-метил-3-(2-метилпропил)-1H-пурин-2,6-дион.

"ЖХМС" обозначает жидкостную хроматографию - масс-спектрометрию.

"LMA" означает двигательную активность.

"MeOH" означает метанол или метиловый спирт.

"мин" означает минуты.

"MOM" означает метоксиметил.

"МС" обозначает масс-спектроскопию или масс-спектр.

"ПЦР" означает полимеразную цепную реакцию.

"PG" означает защитную группу

"RAF" означает относительный коэффициент активности.

"SEM" означает стандартную ошибку среднего;

"SEM, N" означает стандартную ошибку среднего, за которой следует количество точек данных.

"STIM" означает буфер стимуляции (как определено в данном документе).

"THF" обозначает тетрагидрофуран.

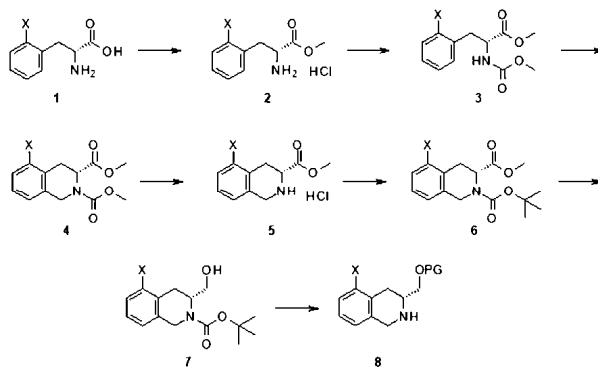
"TBDMS" означает трет-бутилдиметилсилил.

"TBDPS" означает трет-бутилдифенилсилил.

Общая химия

Соединения настоящего изобретения могут быть получены общими способами, известными и признанными в данной области техники, или способами, описанными в данном документе. Пригодные условия реакций для различных стадий указанных реакций известны в данной области техники, и соответствующие замены растворителей и совместных реагентов общеизвестны в данной области техники. Также специалистам в данной области техники понятно, что синтетические промежуточные соединения могут быть выделены и/или очищены различными известными технологиями, по необходимости или по желанию, и что часто можно использовать различные промежуточные соединения на следующих стадиях синтеза напрямую, с незначительной очисткой или без очистки. Кроме того, специалистам в данной области техники понятно, что в некоторых случаях порядок введения фрагментов не является критичным.

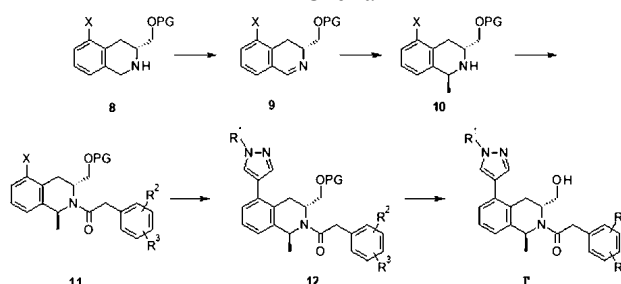
Схема 1



На схеме 1 показано получение соединения 8. Специалист в данной области поймет, что коммерчески доступный и соответственно 2-замещенный фенилаланин 1 (например, X = Br, Cl, I), растворенный в полярном протонном растворителе, может быть эстерифицирован подходящей сильной кислотой с получением эстерифицированной соли 2. Последующее ацилирование путем промывания соли водным основанием с получением свободного основания, растворение в апротонном растворителе и добавление соответствующего хлорангидрида может быть выполнено с получением 3. Циклизация 2-замещенного N-ацилированного метилового эфира фенилаланина 3 обработкой параформальдегидом в подходящей сильной кислоте и перемешиванием с получением тетрагидроизохинолина 4 хорошо известна в данной области техники. Деметилирование и декарбоксилирование можно осуществить обработкой водной кислотой и перемешиванием с обратным холодильником с получением 5 в виде соответствующей соли амина. Специалист в данной области поймет, что N-защищенный тетрагидроизохинолин 6 может быть

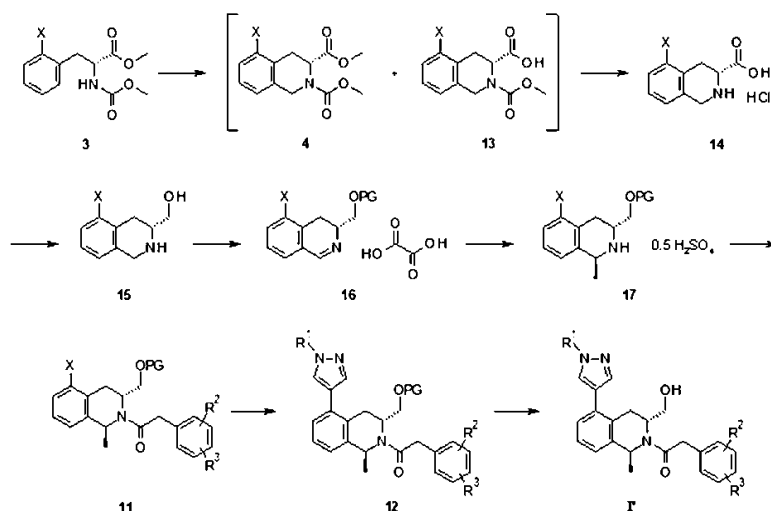
образован путем растворения соли амина 5 в подходящем полярном апротонном растворителе, добавления основания и подходящего ангидрида или алкилхлорформиата с получением трет-бутилкарбамата 6. Последующее восстановление до производного метанола 7 может осуществляться с использованием набора восстанавливающих агентов, таких как гидрид металла, борогидридная соль или диборан в полярном апротонном растворителе. О-защищенный тетрагидроизохинолин 8 может быть получен путем сначала обработки N-защищенного тетрагидроизохинолина 7 соответствующей сильной кислотой и концентрирования в вакууме. После этого соль амина можно растворить в подходящем апротонном растворителе, обработать основанием и подходящей защитной группой (PG) (например, PG = OSi, OBn, OMOM и т.д.) с получением 8. Например, защита первичного спирта кислотостойкой силильной группой, такой как TBDMS или TBDPS, хорошо известна в данной области техники.

Схема 2



На схеме 2 показан синтез соединений типа 1'. Образование имина из тетрагидроизохинолина 8 может осуществляться в различных окислительных условиях, известных квалифицированному специалисту, в частности, галогенированием вторичного амина и последующим отщеплением подходящим сильным основанием с получением дигидроизохинолина 9. Стереоселективная реакция Гриньяра может быть использована путем обработки имина 9 подходящим галогенидом алкилмagnия с получением транс-тетрагидроизохинолина 10. Относительная конфигурация тетрагидроизохинолина 10 может быть определена с помощью соответствующего ЯМР-спектроскопического эксперимента, в частности 1D-NOESY. Последующее N-ацилирование может быть проведено с помощью способов амидной конденсации, хорошо известных в данной области, например бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфоний гексафторфосфата в присутствии слабого ненуклеофильного основания с получением соединения 11. Арильная конденсация с использованием соответственно замещенного соединения 11 (например, X = Br, Cl, I и т.д.) может осуществляться при катализе переходным металлом, например с использованием Pd, Pt, Ni или Cu, с подходящей арил- или гетероарилбороновой кислотой или сложным эфиром, как хорошо известно в данной области техники. Например, конденсация Сузуки 11 с соответствующим образом замещенным N-метилпирразолборонатом может быть выполнена с получением 12. Квалифицированный специалист поймет, что снятие защиты с защищенного спирта 12, где PG = OSi, OBn, OMOM и т.д., может быть осуществлено при различных условиях. Например, силильная защитная группа может быть удалена с помощью фторида тетрабутиламмония с получением хиральных соединений типа 1'.

Схема 3

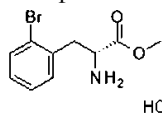


На схеме 3 показан альтернативный синтез соединений типа 1', в котором при повышенных температурах циклизация 2-замещенного N-ацилированного метилового эфира фенилаланина 3 обработкой параформальдегидом в подходящей сильной кислоте может давать смесь тетрагидроизохинолинового метилового эфира 4 и карбоновой кислоты 13, как очевидно любому специалисту в данной области техники. Смесь метилового эфира 4 и карбоновой кислоты 13 может быть подвергнута действию соответствующей водной кислоты для полного гидролиза сложного эфира с получением аминовой соли карбо-

вой кислоты 14. Последующее восстановление до производного метанола 15 может быть проведено с использованием набора восстанавливающих агентов, таких как гидрид металла, борогидридная соль или диборан в полярном апротонном растворителе. О-защищенный дигидроизохинолин 16 может быть получен обработкой подходящим основанием и добавлением соответствующей защитной группы, как описано ранее на схеме 1 и, как это принято в данной области техники, с последующим галогенированием вторичного амина с последующим элиминированием подходящим сильным основанием и перемешиванием со щавелевой кислотой с получением оксалатной соли дигидроизохинолина 16. Стереоселективное метилирование можно осуществить, сначала обработав иминоксалатную соль 16 водным основанием и экстрагируя подходящим органическим растворителем, чтобы получить свободное основание. Затем можно использовать реакцию Гриньяра путем обработки соответствующим галогенидом алкилмагния с последующим перемешиванием с концентрированной серной кислотой с получением гемисульфата транс-тетрагидроизохинолина 17. Относительная конфигурация тетрагидроизохинолина 17 может быть определена с помощью соответствующего ЯМР-спектроскопического эксперимента, в частности 1D-NOESY. Специалист в данной области техники поймет, что гемисульфат транс-тетрагидроизохинолина 17 можно превратить в свободное основание путем добавления подходящего водного основания и последующей экстракции подходящим органическим растворителем. N-ацилирование указанного свободного основания может быть проведено с помощью методик амидного конденсирования, хорошо известных в данной области техники, например, 1-пропанфосфоновый ангидрид в присутствии мягкого ненуклеофильного основания с получением соединения 11. Арильное конденсирование с использованием соответственно замещенного соединения 11 (например, X = Br, Cl, I и т.д.) может осуществляться при катализе переходным металлом, например, с использованием Pd, Pt, Ni или Cu, с подходящей арил- или гетероарилбороновой кислотой или сложным эфиром, как хорошо известно в данной области техники. Например, конденсация Сузуки 11 с соответствующим образом замещенным N-метилпирразолборонатом может быть проведена с получением 12. Квалифицированный специалист поймет, что снятие защиты с защищенного спирта 12 аналогично тому, как описано на схеме 2, с получением соединений типа I'.

В следующих иллюстративных приготовлениях и примерах растворители обычно удаляют при пониженном давлении (выпаривают). В некоторых процедурах указанные выходы являются репрезентативными выходами сырого продукта для продуктов, которые выделяют упариванием или фильтрацией и используют непосредственно без дополнительной очистки.

Получение 1. Гидрохлорид метил-2-бром-D-фенилаланината



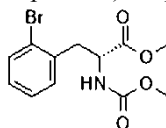
Растворяют 2-бром-D-фенилаланин (22,4 г, 91,8 ммоль) в MeOH (459 мл). Добавляют ацетилхлорид (65,3 мл, 917,7 ммоль) при комнатной температуре и перемешивают в течение 36 ч. Концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (27,2 г, выход >99%).

МС: m/z 258/260 [M-Cl, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

В качестве альтернативы, добавляют ацетилхлорид (562,79 г, 7,17 моль) к MeOH (10,00 л) при 0°C. Смесь нагревают до 17,5°C и перемешивают 30 мин. Добавляют 2-бром-D-фенилаланин (500,00 г, 2,05 моль) и нагревают до кипения с обратным холодильником в течение 4 часов. Смесь охлаждают до 20°C и удаляют растворитель при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (589 г, выход 96%) в виде не совсем белого твердого вещества.

МС: m/z 258/260 [M-Cl, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

Получение 2. Метил 2-бром-N-(метоксикарбонил)-D-фенилаланинат.



Растворяют гидрохлорид метил-2-бром-D-фенилаланината (27,2 г, 92,3 ммоль) в дихлорметане (923 мл) и воде (185 мл). Добавляют бикарбонат натрия (31,0 г, 369,4 ммоль) и метилхлорформиат (7,86 мл, 101,6 ммоль) при комнатной температуре и перемешивают в течение 2,5 ч. Разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановые экстракты сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очищают остаток хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc:гексаны (градиент 10-75%), с получением указанного в заголовке соединения (29,1 г, 99%).

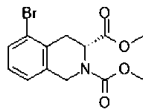
МС: m/z 316/318 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

В качестве альтернативы добавляют воду (2,94 л) и гидрокарбонат натрия (648,25 г, 7,64 моль) к гидрохлориду метил-2-бром-D-фенилаланината (580 г, 1,91 моль) в дихлорметане (9,86 л) при 10°C. Через 5 мин добавляют метилхлорформиат (198,5 г, 2,10 моль) и перемешивают смесь при 20°C в течение 3 ч. Добавляют воду (2,5 л) и разделяют слои. Водную фракцию экстрагируют дихлорметаном, сушат объединенные органические экстракты над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении с

получением указанного в заголовке соединения (556 г, выход 91%).

МС (m/z): 315/317 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Получение 3. Диметил (3R)-5-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2,3-дикарбоксилат

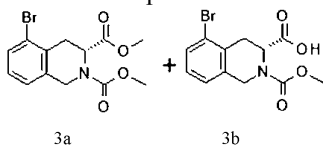


Перемешивают смесь метил-2-бром-N-(метоксикарбонил)-D-фенилаланината (29, 1 г, 92,1 ммоль) и параформальдегида (9,13 г, 101,3 ммоль) в ледяной уксусной кислоте (115 мл, 2,0 моль) и концентрированной серной кислоте (38,4 мл, 719,9 ммоль) при комнатной температуре в течение 7 ч. Разделяют между водой и EtOAc. Разделяют слои и экстрагируют водный слой EtOAc. Объединяют EtOAc экстракты и сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очищают остаток хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc:гексаны (градиент 5-40%), с получением указанного в заголовке соединения (27,6 г, 91%).

МС: m/z 328/330 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Получение 3а.

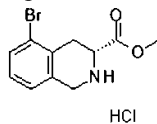
Диметил (3R)-5-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2,3-дикарбоксилат (3а) и (3R)-5-бром-2-метоксикарбонил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-карбоновая кислота (3b)



Добавляют метил 2-бром-N-(метоксикарбонил)-D-фенилаланинат (572 г, 1,81 моль) и параформальдегид (205,9 г, 2,17 моль) к уксусной кислоте (4,3 л) при 10°C. Через 10 мин медленно добавляют концентрированную серную кислоту (2,63 кг, 26,83 моль) и перемешивают при 35°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждают до 15°C и добавляют воду (7,5 л) и EtOAc (6 л). Разделяют слои и повторно экстрагируют водную фракцию EtOAc (2,5 л). Сушат объединенные органические экстракты над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением смеси указанных в заголовке соединений с уксусной кислотой (640 г, выход >97%).

МС (m/z): 3а: 328/330 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$], 3b: 314/316 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

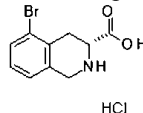
Получение 4. Гидрохлорид метил (3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксилата



Растворяют диметил (3R)-5-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2,3-дикарбоксилат (27,6 г, 84,0 ммоль) в 5 н. HCl (330,6 мл, 1,7 моль) и нагревают до кипения с обратным холодильником в течение трех дней. Упаривали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Твердое вещество промывают диэтиловым эфиром и сушат в вакууме при 40°C в течение ночи с получением гидрохлорида (3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (1:1) (20,8 г, 71,1 ммоль). Добавляют ацетилхлорид (50,6 мл, 711,0 ммоль) к смеси гидрохлорида (3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (1:1) при 0°C (20,8 г, 71,1 ммоль) в MeOH (474 мл). Нагревают до комнатной температуры и перемешивают 36 ч. Концентрируют при пониженном давлении и сушат с получением указанного в заголовке соединения (21,9 г, выход 85%).

МС: m/z 270/272 [M-Cl, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

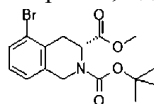
Получение 5. Гидрохлорид (3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты



Добавляют воду (1,3 л) и 36,5% соляную кислоту (9,1 кг, 90,8 моль) к смеси диметил (3R)-5-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2,3-дикарбоксилата и (3R)-5-бром-2-метоксикарбонил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-3-карбоновой кислоты (520 г, 1,27 моль) и смесь перемешивают при 95°C в течение 12 ч. Смесь охлаждают до 10°C и перемешивают еще 15 мин. Смесь фильтруют, и сушат твердое вещество в вакууме при 40°C с получением указанного в заголовке соединения (332 г, выход 89%).

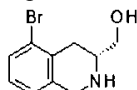
МС (m/z): 256/258 [M-Cl, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Получение 6. 2-трет-Бутил-3-метил-(3R)-5-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2,3-дикарбоксилат



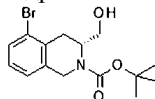
Растворяют гидрохлорид метил (3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоксилата (21,0 г, 68,5 ммоль) в 1,4-диоксане (685 мл). Добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (685 мл, 17,5 моль) и ди-трет-бутилкарбоната (29,9 г, 137,0 ммоль) при комнатной температуре и перемешивают двухфазную смесь в течение 90 мин. Экстрагируют EtOAc. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают при пониженном давлении. Очищают остаток хроматографией на силикагеле, элюируя смесью EtOAc: гексаны (градиент 5-50%), с получением указанного в заголовке соединения (19,5 г, 77%). МС (m/z): 270/272 [M-¹Boc+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

Получение 7. [(3R)-5-Бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанол



Добавляют алюмогидрид лития (2 л, 2,00 моль, 1М в THF) к гидрохлориду (3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновой кислоты (325,4 г, 1,11 моль) в THF (4,88 л) при -35°C. Нагревают до 25°C в течение 60 мин при перемешивании. Через 3 ч охлаждают смесь до -5°C, добавляют воду (76 мл), добавляют 15% водный гидроксид натрия (76 мл), а затем дополнительно воду (228 мл). Смесь нагревают до 25°C, при перемешивании добавляют безводный сульфат магния (750 г). Фильтруют смесь и концентрируют при пониженном давлении с получением твердого остатка. К твердому веществу добавляют дихлорметан (690 мл) и перемешивают в течение 30 мин перед фильтрацией с получением твердого вещества. Сушат твердое вещество в вакууме при 35°C с получением указанного в заголовке соединения (148,9 г, выход 59%). МС (m/z): 242/244 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

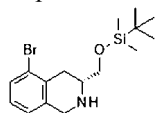
Получение 8. трет-Бутил(3R)-5-бром-3-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилат



Добавляют метанол (10,1 мл, 248,5 ммоль) и боргидрид лития (99,4 мл, 198,8 ммоль, 2М в THF) к раствору 2-трет-бутил-3-метил-(3R)-5-бром-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2,3-дикарбоновой кислоты (18,4 г, 49,7 ммоль) в THF (497 мл) при комнатной температуре на водяной бане. Перемешивают 40 мин и гасят реакцию водой. Экстрагируют этилацетатом. Сушат этилацетатные экстракты над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очищают остаток хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат: гексаны (градиент 5-80%). Сушат в высоком вакууме в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (19,1 г, выход >99%).

МС (m/z): 286/288 [M-¹Bu+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

Получение 9. [(3R)-5-Бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метокситрет-бутилдиметилсилан.



Добавляют трифторуксусную кислоту (75,5 мл, 998,3 ммоль) к раствору трет-бутил(3R)-5-бром-3-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилата (15,5 г, 45,3 ммоль) в дихлорметане (226 мл) при комнатной температуре. Перемешивают 30 мин и концентрируют при пониженном давлении. Сушат в вакууме, с получением [(3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанол; 2,2,2-трифторуксусной кислоты в виде влажного твердого вещества. Растворяют [(3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанол; 2,2,2-трифторуксусную кислоту в дихлорметане (753 мл). Добавляют 1H-имидазол (51,3 г, 753 ммоль), N,N-диметил-4-пиридинамин (460 мг, 3,77 ммоль) и трет-бутилдиметилхлорсилан (13,6 г, 90,4 ммоль). Перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановые экстракты сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Объединяют с неочищенным продуктом из практически того же цикла реакции с трет-бутил(3R)-5-бром-3-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоксилатом (6,6 г, 19,4 ммоль). Очищают остаток хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат: гексаны (градиент 5-40%), с получением указанного в заголовке соединения (14,3 г, 89%). МС (m/z): 356/358 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

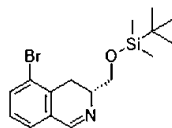
Альтернативный синтез [(3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метокситрет-бутилдиметилсилана

Добавляют трет-бутилдиметилхлорсилан (193,7 г, 1,3 моль) к смеси [(3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метанола (148,9 г, 0,6 моль), 1H-имидазола (202,9 г, 2,92 моль), 4-диметиламинопиридина (720 мг, 5,8 ммоль) и N,N-диметилформамида (1,04 л) в дихлорметане (2,61 л) при 20°C и перемешивают в соответствующем сосуде. Через 3 ч смесь охлаждают до 10°C и добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (1,3 л). Водный раствор экстрагируют дихлорметаном и промывают объединенные органические экстракты рассолом (2×2 л), сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении, получая остаток. Остаток растворяют в метил-трет-бутиловом эфире (1,5 л) и промывают рассолом (2×1 л). Органическую фазу разбавляют толуолом (5 л) и

концентрируют при пониженном давлении, получая остаток. К остатку добавляют толуол (2,6 л) и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (210 г, выход 81%).

МС (m/z). 356/358 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Получение 10. [(3R)-5-Бром-3,4-дигидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилан

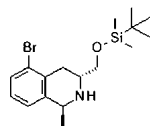


Растворяем [(3R)-5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилан (4,2 г, 11,8 ммоль) в диэтиловом эфире (118 мл). Добавляют N-хлорсукцинимид (2,36 г, 17,7 ммоль). Перемешивают 30 мин при комнатной температуре и концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в гидроксиде калия (42,0 мл, 30,3 ммоль, 5% в MeOH) и перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Выливают в воду и экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановые экстракты сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очищают остаток хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат: гексаны (градиент 5-100%), с получением указанного в заголовке соединения (3,40 г, 82%). МС (m/z): 354/356 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Альтернативный синтез [(3R)-5-бром-3,4-дигидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилана.

Добавляют N-хлорсукцинимид (106,7 г, 790 ммоль) к раствору [(3R)-5-бром-3,4-дигидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилана. (220 г, 520 ммоль) в тетрагидрофуране (3,85 л) при 20°C в подходящем сосуде и перемешивают. Через 30 мин концентрируют смесь при пониженном давлении и растворяют остатки в 5% мас./мас. гидроксиде калия в метаноле (2,2 л, 1,7 моль) и перемешивают при 20°C. Через 30 мин добавляют смесь к воде (3 л) и трижды экстрагируют дихлорметаном (3×1 л). Сушат объединенные органические экстракты над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (210 г, выход >99%). МС (m/z): 354/356 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

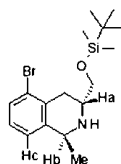
Получение 11. [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилан



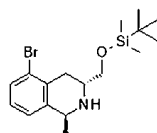
Растворяют [(3R)-5-бром-3,4-дигидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилан (3,4 г, 9,6 ммоль) в диэтиловом эфире (160 мл). Охлаждают до -78°C на бане сухой лед - ацетон. По каплям добавляют 3М раствор метилмагнийхлорида в THF (26,9 мл, 80,6 ммоль). Медленно нагревают реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Медленно гасят насыщенным раствором хлорида аммония. Экстрагируют дихлорметаном и сушат над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают при пониженном давлении. Объединяют с неочищенным продуктом практически такой же реакции с 1,7 ммоль [(3R)-5-бром-3,4-дигидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилана. Объединенные остатки очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат: гексаны (градиент 5-65%), с получением указанного в заголовке соединения (3,78 г, выход >99%).

МС (m/z): 370/372 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Относительная конфигурация соединения [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метокситрет-бутилдиметилсилана определяется с помощью ЯМР-спектроскопии с использованием одномерных ЯЭО экспериментов (1D-NOESY). Селективное возбуждение метильной группы при 1,30 м.д. приводит к ЯЭО для Ha при 3,11 м.д. Это усиление ЯЭО согласуется только с конфигурацией, в которой метил и Ha находятся на одной стороне кольца (транс-изомер), потому что в цис-изомере протоны метила находятся слишком далеко от Ha, чтобы показать ЯЭО. Поскольку известно, что абсолютное химическое положение для положения 3 представляет собой R, то предполагается, что абсолютное химическое положение для положения 1 соответствует S.

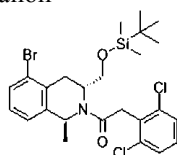


Альтернативный синтез [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилана



Добавляют 3М раствор метилмагнийхлорида в THF (0,66 л, 1,99 моль) к раствору [(3R)-5-бром-3,4-дигидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилана (93,5 г, 0,2 моль) в диэтиловом эфире (2,8 л) при -65°C в соответствующем сосуде. Нагревают реакционную смесь до 20°C в течение 2 ч и перемешивают. Через 16 ч охлаждают смесь до 0°C и гасят реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (2,5 л), экстрагируют этилацетатом (2,5 л) и фильтруют смесь. Объединенные органические экстракты промывают рассолом (1 л), сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде масла. Объединяют масло с неочищенными продуктами практически таких же реакций [(3R)-5-бром-3,4-дигидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилана и очищают объединенные сырые продукты хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексанах (градиент 5-65% этилацетата) с получением указанного в заголовке соединения (151 г, выход 97%, объединенный из 2 экспериментальных стадий). МС (m/z): 370/372 [M+H, $^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$].

Получение 12. 1-[(1S,3R)-5-Бром-3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон



Добавляют бензотриазол-1-ил-окситрипирролидинофосфония гексафторфосфат (7,9 г, 15,3 ммоль) к смеси [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилана (3,78 г, 10,2 ммоль) и 2,6-дихлорфенилуксусной кислоты (2,3 г, 11,2 ммоль) в диметилформамиде (51,0 мл). Добавляют триэтиламин (2,1 мл, 15,3 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре 3 ч. Разбавляют водой и экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановые экстракты сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Очищают остаток хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетат: гексаны (градиент 0-50%), с получением указанного в заголовке соединения (4,7 г, выход 55%).

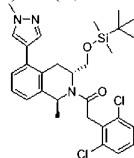
МС: m/z 556/558 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Следующие соединения получали по существу при помощи способа, описанного в Приготовлении 12.

Приготовление №	Название	Структура	Физические данные
13	1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)этан-1-он		МС (m/z): 540 (M+H)

14	1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дифторфенил)этан-1-он		MC (m/z): 524 (M+H)
15	1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2-хлор-5-фторфенил)этан-1-он		MC (m/z): 540 (M+H)
16	1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2-хлор-4-фторфенил)этан-1-он		MC (m/z): 540 (M+H)
17	1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2-фторфенил)этан-1-он		MC (m/z): 506 (M+H)
18	1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,3-дифторфенил)этан-1-он		MC (m/z): 524 (M+H)
19	1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2, 5-дифторфенил)этан-1-он		MC (m/z): 524 (M+H)
20	1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2-хлорфенил)этан-1-он		MC (m/z): 522 (M+H)

Приготовление 21. 1-((1S,3R)-3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он

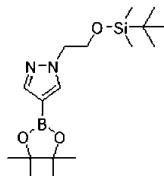


Растворяют 1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он (200 мг; 0,4 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-2-ил)пиразол (149 мг; 0,7 ммоль) в 1,4-диоксане (3,6 мл). Добавляют 0,2 М водный раствор карбоната натрия (1,8 мл, 0,4 ммоль) и барботируют азот в течение 10 мин. Добавляют хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (50 мг, 72 мкмоль). Нагревают до 90°C в течение 2 ч. Охлаждают до температуры окружающей среды, разбавляют водой, экстрагируют EtOAc, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 5 до 50% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (195 мг, выход 97%) MC: m/z 558/560 [M+H, ³⁵Cl/³⁷Cl].

Следующие соединения получали по существу при помощи способа Приготовления 21, используя 1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он и подходящим образом замещенную пиразолобороновую кислоту или производное боронового эфира.

Приготовление №	Название	Структура	Физические данные
22	1-((1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он		МС (m/z): 572/574 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
23	1-((1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-5-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он		МС (m/z): 584/586 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
24	1-((1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2-хлор-6-фторфенил)этан-1-он		МС (m/z): 584/586 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
25	1-((1S,3R)-5-(1-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1Н-пиразол-4-ил)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2-хлорфенил)этан-1-он		МС (m/z): 668/670 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
26	1-((1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2-хлорфенил)этан-1-он		МС (m/z): 524/526 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]

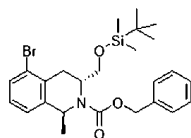
Приготовление 27. 1-(2-((трет-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол



Растворяют 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол (1 г, 5,2 ммоль) в диметилформамиде (20 мл), добавляют карбонат цезия (3,358 г; 10,3 ммоль) и (2-бромэтокс)(трет-бутил)диметилсилан (1,356 г, 5,7 ммоль). Нагревают до 60° С в течение 3 ч. Разбавляют водой и дважды экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, выход 67%).

МС (m/z): 353 [M+H].

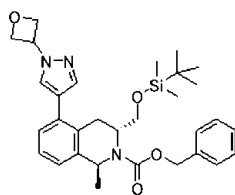
Приготовление 28. Бензил (1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



Растворяют [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдиметилсилан (2,1 г, 5,7 ммоль) в ацетонитриле (28,5 мл). Добавляют карбонат калия (2,362 г, 17,089 ммоль) и бензилхлорформиат (1 мл, 6,8 ммоль). Перемешивают в течение ночи, разбавляют насыщенным водным хлоридом аммония и дважды экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (3 г, выход >99%).

МС: 504/506 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

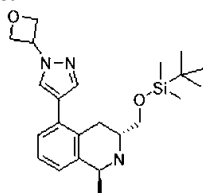
Приготовление 29. Бензил (1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат



Растворяют бензил (1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (500 мг; 1 ммоль) и 1-(оксетан-3-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1H-пиразол (297 мг; 1,2 ммоль) в 1,4-диоксане (9,9 мл). Добавляют 0,2 М водный раствор карбоната натрия (5,0 мл, 1 ммоль) и барботируют азот в течение 10 мин. Добавляют хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (139 мг, 198 мкмоль). Нагревают до 80°C в течение 2 ч. Охлаждают до температуры окружающей среды, разбавляют водой, экстрагируют EtOAc, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 5 до 50% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, выход 33%).

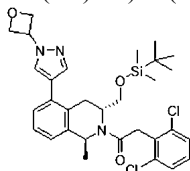
МС: m/z 548 [M+H].

Приготовление 30. (1S,3R)-3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



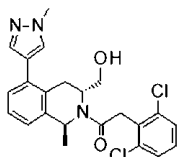
Добавляют бензил (1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат (180 мг 0,3 ммоль) и палладий на угле (17,5 мг, 16,4 мкмоль) в этанол (6,5 мл). Перемешивают под водородом из баллона в течение 4 ч. Фильтруют через целит, промывают EtOAc, упаривают с получением сырого указанного в заголовке соединения (140 мг, выход >99%). МС: m/z 414 [M+H].

Приготовление 31. 1-((1S,3R)-3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он



Растворяют (1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (136,5 мг, 0,3 ммоль) и 2,6-дихлорфенилуксусную кислоту (74,4 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (3,3 мл). Добавляют O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат (188,2 мг, 0,5 ммоль) и N,N'-диизопропилэтиламин (86,32 мкл, 0,5 ммоль). Полученную смесь перемешивают 2 ч. Разбавляют водой, дважды экстрагируют дихлорметаном, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (166 мг, выход 84%). МС: m/z 600/602 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Пример 1. 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он



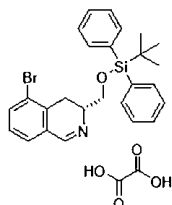
Добавляют фторид тетрабутиламмония (1M в THF, 0,4 мл) к раствору 1-[(1S,3R)-3-[(трет-бутил(диметил)силил)оксиметил]-1-метил-5-(1-метилпиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанона (195 мг, 0,3 ммоль) в THF (3,5 мл) при комнатной температуре. Перемешивают 4 ч. Гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония, трижды экстрагируют EtOAc, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (141 мг, выход 91%).

МС: m/z 444/446 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Следующие соединения получали по существу при помощи способа, описанного в примере 1.

Пример №	Название	Структура	Физические данные
2	2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он		MC (m/z): 458/460 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
3	1-((1S,3R)-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он		MC (m/z): 470/472 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
4	2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он		MC (m/z): 486/488 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
5	1-((1S,3R)-5-(1-(2-(11-оксиданеил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2-хлорфенил)этан-1-он		MC (m/z): 440/442 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
6	2-(2-хлор-6-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он		MC (m/z): 470/472 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]
7	2-(2-хлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он		MC (m/z): 410/412 [M+H, ³⁵ Cl/ ³⁷ Cl]

Приготовление 32. (R)-5-бром-3-(((трет-Бутилдифенилсилил)окси)метил)-3,4-дигидроизохинолин, оксалатная соль

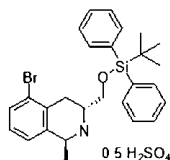


Добавляют (1H)-имидазол (30,7 г, 0,4 моль) к раствору (3R)-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил)метанола (69,0 г, 0,3 моль) в дихлорметане (459,0 г, 5,4 моль) при комнатной температуре и перемешивают в течение 20 мин. По каплям добавляют трет-бутилхлордифенилсилан (100,4 г, 0,4 моль). Перемешивают при комнатной температуре 12 ч. Охлаждают до 0°C.

Добавляют триэтиламин (100,2 г, 1,0 моль) при 0°C и перемешивают в течение 20 мин. Добавляют N-хлорсукцинимид (60 г, 0,45 моль) порциями, поддерживая температуру <5°C, и перемешивают при 0°C в течение 12 ч. Добавляют 15% водный раствор хлорида аммония, поддерживая температуру <5°C и перемешивать в течение 2 ч при 0°C. Экстрагируют органический слой и дважды промывают водой. Концентрируют при пониженном давлении и добавляют EtOAc. Добавляют щавелевую кислоту (30,8 г, 0,3 моль) и перемешивают 10 ч при 40°C. Смесь фильтруют и собранное твердое вещество промывают водой. Сушат твердые вещества при 45°C в течение 16 ч с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (131,9 г, выход 74,6%).

MC (m/z): 478,0/480 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

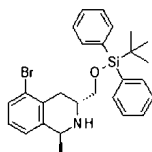
Приготовление 33. (1S,3R)-5-Бром-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, гемисульфат



Добавляют смесь карбоната калия (9,7 г, 70,3 ммоль) в воде (200 мл) к раствору оксалата (R)-5-бром-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3,4-дигидроизохинолина (20 г, 35,2 ммоль) в дихлорметане (280 г, 3,3 моль). Перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Экстрагируют органический слой и промывают водой. Концентрируют при пониженном давлении и добавляют сухой THF (повторяют). Добавляют сухой THF (360 г, 5,0 моль) и охлаждают до -75°C. Добавляют триметилсилилхлорид (6 г, 55,0 ммоль) и перемешивают 30 мин. Порциями добавляют 1М раствор метиллития в THF (77 г, 90,6 ммоль), поддерживая температуру < -70°C. Перемешивают 6 ч при -75°C. Медленно добавляют насыщенный раствор хлорида аммония, поддерживая температуру < 0°C. Нагревают до комнатной температуры, добавляют воду и EtOAc и перемешивают в течение 2 ч. Органический слой экстрагируют и промывают водой и насыщенным водным раствором NaCl. Концентрируют при пониженном давлении и добавляют EtOAc (145 г, 1,65 моль). Порциями добавляют концентрированную серную кислоту (1,4 г, 14,3 ммоль) и перемешивают при 50°C в течение 4 ч. Охлаждают до 20°C и перемешивают в течение 16 ч. Смесь фильтруют и промывают осадок на фильтре EtOAc. Сушат твердые вещества при 45°C в течение 16 ч. Растворяют твердые вещества в THF (63 г, 0,9 моль) и нагревают до 50°C. Перемешивают в течение одного часа и медленно добавляют EtOAc (108 г), поддерживая температуру 45-50°C. Перемешивают 1 ч и охлаждают до 20°C. Перемешивают в течение 6 ч, затем фильтруют и собирают твердые вещества. Осадок на фильтре промывают EtOAc и сушат твердые вещества при 45°C с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (9,9 г, выход 57%).

МС (m/z): 494/496 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

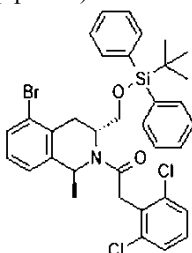
Приготовление 34. [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдифенилсилан



Перемешивают раствор (1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, гемисульфата (91,0 г, 167,4 ммоль) в дихлорметане (700 мл) и добавляют раствор карбоната натрия (145,5 г, 1373,0 ммоль) в воде (700 мл) и перемешивают при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Слои разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном (250 мл). Органические слои объединяют, сушат над сульфатом магния, фильтруют и упаривают, получая указанное в заголовке соединение в виде желто-оранжевого масла (86,5 г, выход 95%, с чистотой, достаточной для дополнительного использования).

МС: m/z 494/496 [M+H, ⁷⁹Br/⁸¹Br].

Приготовление 35. 1-[(1S,3R)-5-Бром-3-[[трет-бутил(дифенил)силил]оксиметил]-1-метил-3,4-дигидро-1Н-изохинолин-2-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанол

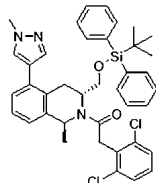


Растворяют [(1S,3R)-5-бром-1-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-ил]метокси-трет-бутилдифенилсилан (86,5 г, 159,1 ммоль) в ацетонитриле (750 мл) и добавляют триметиламин (50 мл, 359 ммоль) и 2-(2,6-дихлорфенил)уксусную кислоту (38,4 г, 187,0 ммоль) и перемешивают смесь в течение 5 мин. Смесь охлаждают до 5 - 10°C. В отдельной емкости разводят 50% раствор 1-пропанфосфонового ангидрида в EtOAc (103 мл, 173,0 ммоль) с ацетонитрилом (85 мл) и добавляют по каплям к реакционной смеси в течение 15 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Перемешивают между 5-10°C в течение 1 ч и нагревают до температуры окружающей среды. Смесь фильтруют и промывают полученный осадок ацетонитрилом (2 × 150 мл) и сушат в вакууме при 45°C в течение ночи с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (100,5 г, выход 93%)

МС: m/z 680/682/684 [M+H, ³⁵Cl/³⁷Cl/⁷⁹Br/⁸¹Br].

Приготовление 36.

1-[(1S,3R)-3-[[трет-бутил(дифенил)силлил]оксиметил]-1-метил-5-(1-метилпиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон



Добавляют 1-[(1S,3R)-5-бром-3-[[трет-бутил(дифенил)силлил]оксиметил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон (60,3 г, 83,2 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (20,7 г, 99,5 ммоль), карбонат натрия (26,4 г, 249 ммоль), дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (1,2 г, 1,7 ммоль) в трехгорлую колбу объемом 2 л, герметично закрывают и продувают реакционную систему циклом вакуум/азот три раза. Добавляют 1,4-диоксан (550 мл) и воду (300 мл), дегазируют с дальнейшим циклом вакуум/азот три раза и нагревают полученную смесь до 80°C в течение 75 мин. Добавляют 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол (5,0 г, 24,0 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II) (580 мг, 0,8 ммоль). Запечатывают и продувают циклом вакуум/азот три раза и нагревают до 80°C в течение еще 75 мин. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют EtOAc (500 мл), разделяют слои и пропускают органический слой через слой силикагеля с получением сырого указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (99,67 г с чистотой, достаточной для дополнительного использования).

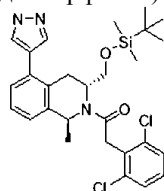
МС: m/z 682/684 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Альтернативный способ для примера 1. 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он

Растворяют 1-[(1S,3R)-3-[[трет-бутил(дифенил)силлил]оксиметил]-1-метил-5-(1-метилпиразол-4-ил)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-(2,6-дихлорфенил)этанон (99,67 г, 103,6 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (1 л) и помещают в атмосферу азота в 2-литровую колбу. Добавляют 1M раствор фторида тетрабутиламмония в THF (155 мл, 155 ммоль) в течение 2 мин и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Разбавляют водой (500 мл) и отделяют органический слой. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая бледно-оранжевое масло. Полученный остаток очищают хроматографией на силикагеле, элюируя гептаном (2 л), гептан/EtOAc (1:1, 4 л) и EtOAc (6 л), с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (33 г). Снова очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 50% MTBE в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (28,6 г, выход 61%).

МС: m/z 444/446 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

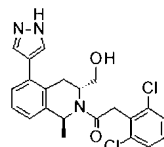
Приготовление 37. 1-((1S,3R)-3-(((трет-Бутилдиметилсиллил)окси)метил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он



Растворяют 1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсиллил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он (2,0 г; 3,6 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (1,74 г; 9,0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (36 мл). Добавляют 0,2 M водный раствор карбоната калия (17,9 мл, 0,4 ммоль) и барботируют азот в течение 10 мин. Добавляют тетраакис(трифенилфосфин)палладий (414,0 мг, 359,0 мкмоль). Нагревают до 100°C и перемешивают в течение 18 ч. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой, экстрагируют EtOAc, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 2 до 80% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения (750 мг, выход 38%).

МС: m/z 544/546 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Пример 8. 2-(2,6-Дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он



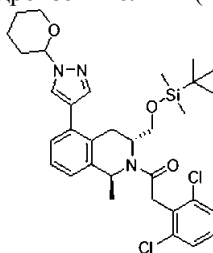
Добавляют 1M раствор фторида тетрабутиламмония в THF (1,5 мл, 1,5 ммоль) к раствору 1-

((1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-она (750 мг, 1,4 ммоль) в THF (13,8 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают 3 ч. Гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония, трижды экстрагируют EtOAc, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают полученный остаток с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом от 0 до 100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (560 мг, выход 83%).

МС: m/z 430/432 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Альтернативный синтез примера 8.

Приготовление 38. 1-((1S,3R)-3-(((трет-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он



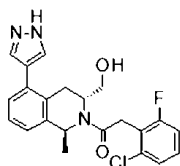
Растворяют 1-((1S,3R)-5-бром-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-он (4,2 г; 7,5 ммоль) и (1-тетрагидропиран-2-ил)пиразол-4-ил)бороновую кислоту (2,2 г; 11,3 ммоль) в 1,4-диоксане (63 мл). Добавляют карбонат натрия (1,6 г, 15,1 ммоль), хлорид (1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен)палладия (II) (307 мг, 0,4 ммоль) и воду (21 мл). Барботируют азот в течение 5 мин. Нагревают до 90°C в течение 19 ч. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой, экстрагируют EtOAc, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 3:7 EtOAc/гептан, с получением указанного в заголовке соединения (2,98 г, выход 63%). МС: m/z 628/630 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

2-(2,6-Дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он

Добавляют порциями в течение 10 мин 10-камфорсульфоновую кислоту (3,2 г, 13,4 ммоль) к раствору 1-((1S,3R)-3-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-она (3,8 г, 6,1 ммоль) в MeOH (38,2 мл) при комнатной температуре. Перемешивают 17 ч. Удаляют растворитель в вакууме, распределяют полученный остаток между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл), разделяют слои и дважды экстрагируют водный слой EtOAc. Сушат объединенные органические экстракты над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом от 20 до 100% EtOAc в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде белой пены (1,72 г, выход 66%).

МС: m/z 430/432 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$].

Пример 9. 2-(2-Хлор-6-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он



Нагревают смесь карбоната калия (92 мг, 0,7 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (160,0 мг, 0,4 ммоль), дихлорида 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия (11,6 мг, 20 мкмоль), 1-[(1S,3R)-5-бром-3-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-1-метил-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-2-(2-хлор-6-фторфенил)этанона (240,0 мг, 0,4 ммоль), THF (1,5 мл) и воды (1,0 мл) в микроволновом реакторе при 100°C в течение 1 ч. Охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой, экстрагируют EtOAc и концентрируют в вакууме с получением сырого коричневого остатка. Остаток растворяют в метаноле (6 мл) и добавляют 1,25 M водный раствор HCl в метаноле (2,8 мл, 3,5 ммоль). Нагревают полученный раствор до 50°C в течение 8 ч. Охлаждают до комнатной температуры и выливают на колонку SCX, сначала элюируя метанолом, а желаемый продукт элюируют 2 н. аммиаком в метаноле. Концентрируют фракции аммиака в метаноле и очищают хроматографией с обращенной фазой с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 24%).

МС (m/z): 414/414 [M+H, $^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$]

Следующие соединения получали по существу при помощи способа, описанного в примере 9.

Пример №	Название	Структура	Физические данные
10	2-(2,6-дифторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-он		МС (m/z): 398/400 [M+H]
11	2-(2-хлор-5-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-он		МС (m/z): 414/416 [M+H]
12	2-(2-хлор-4-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-он		МС (m/z): 414/416 [M+H]
13	2-(2-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-он		МС (m/z): 380 [M+H]
14	2-(2,3-дифторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-он		МС (m/z): 398 [M+H]
15	2-(2,5-дифторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-он		МС (m/z): 398 [M+H]

Получение примера 1А. Моногидрат гидрохлорида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-она

Соединение примера 1. (2-(2,6-Дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-он, 412 мг, 0,9 ммоль) растворяют в ацетоне (5 мл) при 60°C/1000 об/мин. По каплям добавляют 1М раствор HCl в EtOAc (1 мл). После добавления осаждается белое твердое вещество, в результате чего образуется густая белая суспензия. Полученное белое твердое вещество выделяют фильтрованием на бумаге Whatman и сушат в потоке воздуха в течение 30 мин с получением указанного в заголовке соединения (выделяют 400 мг, выход 86,5%) в виде кристаллического твердого вещества.

Получение примера 1В. Гидробромид 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-она

Соединение примера 1. (2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-он, 432,6 г, 563 ммоль) растворяют в ацетоне (6 л) при 55°C. Как только внутренняя температура достигает 50°C, добавляют 48% водный раствор HBr (70 мл, 619 ммоль). Через 2 мин образуется осадок и смесь перемешивают в течение 10 мин и охлаждают до комнатной температуры. Полученный осадок собирают фильтрованием через фильтр из пористого стекла, промывают ацетоном (~1,5 л) и сушат вакуумным отсасыванием на фильтре с получением указанного в заголовке соединения (271,2 г, выход 91%) в виде кристаллического твердого вещества светлого-персикового цвета.

Получение примера 1С. Моногидрат гидробромид 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-она

Соединение примера 1 (2,6 г, 5,8 ммоль) растворяют в ацетоне (20 мл) при 60°C/1000 об/мин. Смесь 48% водного HBr, разбавленного 1:9 в ацетоне (8 мл), добавляют со скоростью 500 мкл/мин. После добавления 1 мл начинает выпадать осадок белого цвета. После добавления кислоты образуется густая белая суспензия и смесь охлаждают до комнатной температуры. Белое твердое вещество собирают фильтрованием на бумаге Whatman и сушат в потоке воздуха в течение 90 мин с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, выход 91%) в виде кристаллического твердого вещества.

Настоящее изобретение предлагает кристаллический моногидрат гидробромид 2-(2,6-

дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она. Один из вариантов изобретения представляет собой кристаллический моногидрат гидробромида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с использованием излучения $\text{CuK}\alpha$, имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2-тета, равном 17,4, в сочетании с одним или больше пиков, выбранных из группы, состоящей из 27,0, 18,3 и 21,7; с допуском на углы дифракции 0,2°. В настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательный агент. Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей кристаллический моногидрат гидробромида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательный агент.

Получение примера 1D. Гидройодид 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она

Соединение примера 1 (166 мг, 0,37 ммоль) растворяют в ацетоне (3 мл) при комнатной температуре/1000 об/мин. Добавляют водный раствор 57% HI (60 мкл). Смесь перемешивают в течение 1 ч и из раствора выпадает твердое вещество белого цвета, образуя густую суспензию белого твердого вещества в коричневом супернатанте. Белое твердое вещество собирают фильтрованием на бумаге Whatman и сушат в потоке воздуха в течение 10 мин с получением указанного в заголовке соединения (158 мг, выход 74%) в виде кристаллического твердого вещества.

Получение примера 1E. Моногидрат гидройодида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она

Соединение примера 1 (2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-он, 209,6 мг, 0,47 ммоль) растворяют в ацетоне (3 мл) при комнатной температуре/1000 об/мин. Добавляют водный раствор 57% HI (80 мкл). Смесь перемешивают в течение 30 мин и из раствора выпадает белое твердое вещество, образуя густую суспензию белого твердого вещества в коричневом супернатанте. Белое твердое вещество собирают фильтрованием на бумаге Whatman и сушат в потоке воздуха в течение 10 мин с получением указанного в заголовке соединения (262 мг, выход 94%) в виде кристаллического твердого вещества.

Рентгеновская порошковая дифракция кристаллических форм

Дифрактограммы РПД кристаллических веществ снимали на рентгеновском порошковом дифрактометре Bruker D4 Endeavor, оснащенном источником излучения $\text{CuK}\alpha$, $\lambda = 1,54060 \text{ \AA}$) и датчиком Vantec, работающем при 35 кВ и 50 мА. Образец сканировали от 4 до 40° 2 θ с шагом 0,008° 2 θ и скоростью сканирования 0,5 с/шаг, и с дивергенцией 1,0 мм, фиксированной антирассеивающей щелью 6,6 мм и щелью детектора 11,3 мм. Сухой порошок упаковывают в кварцевую кювету и гладкую поверхность получают с помощью предметного стекла. Дифрактограммы кристаллической формы снимали при температуре и относительной влажности окружающей среды. Положения пиков кристаллов определяют в MDI-Jade после полного сдвига образца на основе внутреннего стандарта NIST 675 с пиками при 8,853 и 26,774 2 θ . В области кристаллографии хорошо известно, что для любой данной кристаллической формы относительные интенсивности дифракционных пиков могут варьироваться вследствие предпочтительной ориентации, обусловленной такими факторами, как морфология и структура кристалла. Если присутствует влияние предпочтительной ориентации, интенсивности пиков изменяются, но характерные положения пиков полиморфа остаются неизменными. См., например, фармакопею США #23, национальный формуляр #18, стр. 1843-1844, 1995. Дополнительно в области кристаллографии также хорошо известно, что для любой данной формы кристалла угловые положения пиков могут незначительно изменяться. Например, положения пиков смещаются из-за изменения температуры или влажности, при которой анализируется образец, смещения образца или наличия или отсутствия внутреннего стандарта. В данном случае изменчивость положения пика в $\pm 0,2 \text{ } 2\theta$ учитывает эти потенциальные изменения, не мешая однозначной идентификации указанной кристаллической формы. Подтверждение кристаллической формы сделано на основе любой уникальной комбинации отличительных пиков.

РПД примера 1A.

Полученный образец кристаллического примера 1A (моногидрат гидрохлорида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она) характеризовали диаграммой РПД, используя излучение $\text{CuK}\alpha$, как имеющий пики дифракции (значения 2-тета), описанные в табл. 1 ниже, и, в частности, имеющий пики при 8,6 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 15,3, 17,5 и 28,3; с допуском для углов дифракции 0,2°.

Таблица 1. Пики рентгеновской порошковой дифракции кристаллического примера 1А

Пик	Угол ($^{\circ}2\text{-тета}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от наиболее интенсивного пика)
1	8,6	100,0%
2	9,3	40,2%
3	14,6	50,3%
4	15,3	69,3%
5	17,5	68,9%
6	19,1	23,3%
7	22,5	36,1%
8	23,9	34,1%
9	25,4	22,9%
10	28,3	57,3%

РПД примера 1В.

Полученный образец кристаллического примера 1В (гидробромида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-она) характеризовали диаграммой РПД, используя излучение CuK α , как имеющий пики дифракции (значения 2-тета), описанные в табл. 2 ниже, и, в частности, имеющий пики при 15,5 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 24,9, 11,9 и 21,5; с допуском для углов дифракции $0,2^{\circ}$.

Таблица 2. Пики рентгеновской порошковой дифракции кристаллического примера 1В

Пик	Угол ($^{\circ}2\text{-тета}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от наиболее интенсивного пика)
1	11,9	69,3%
2	12,7	55,7%
3	15,5	100,0%
4	16,8	50,3%
5	17,9	47,7%
6	19,1	38,4%
7	19,6	46,6%
8	21,5	65,8%
9	24,9	92,1%
10	27,7	31,2%

РПД примера 1С.

Полученный образец кристаллического примера 1С (моногидрата гидробромида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-она) характеризовали дифрактограммой РПД, используя излучение CuK α , как имеющий пики дифракции (значения 2-тета), описанные в табл. 3 ниже, и, в частности, имеющий пики при 17,4 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 27,0, 18,3 и 21,7; с допуском для углов дифракции $0,2^{\circ}$.

Таблица 3. Пики рентгеновской порошковой дифракции кристаллического примера 1С

Пик	Угол ($^{\circ}2\text{-тета}$) $\pm 0,2^{\circ}$	Относительная интенсивность (% от наиболее интенсивного пика)
1	8,4	26,9%
2	11,5	23,6%
3	14,1	19,5%
4	16,8	30,8%
5	17,4	100,0%
6	18,3	52,1%
7	19,7	37,2%
8	21,7	39,7%
9	23,1	37,8%
10	27,0	65,5%

РПД примера 1D.

Полученный образец кристаллического примера 1D (гидройодида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-она) характеризовали дифрактограммой РПД, используя излучение CuK α , как имеющий пики дифракции (значения 2-тета), описанные в табл. 4 ниже, и, в частности, имеющий пики при 15,3 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 21,5, 11,7 и 24,5; с допуском для углов ди-

фракции 0,2°.

Таблица 4. Пики рентгеновской порошковой дифракции кристаллического примера 1D

Пик	Угол (°2-тета) +/- 0,2°	Относительная интенсивность (% от наиболее интенсивного пика)
1	11,7	45,2%
2	15,3	100,0%
3	17,9	18,3%
4	19,1	21,1%
5	19,6	22,6%
6	20,2	32,0%
7	21,3	37,2%
8	21,5	46,1%
9	21,9	39,7%
10	24,5	40,3%

РПД примера 1E.

Полученный образец кристаллического примера 1E (моногидрат гидройодида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она) характеризовали дифрактограммой РПД, используя излучение CuK α , как имеющий пики дифракции (значения 2-тета), описанные в табл. 5 ниже, и, в частности, имеющий пики при 17,2 в комбинации с одним или более пиками, выбранными из группы, состоящей из 21,5, 19,6 и 28,1; с допуском для углов дифракции 0,2°.

Таблица 5. Пики рентгеновской порошковой дифракции кристаллического примера 1E

Пик	Угол (°2-тета) +/- 0,2°	Относительная интенсивность (% от наиболее интенсивного пика)
1	11,4	16,5%
2	14,5	8,9%
3	16,7	25,7%
4	17,2	100,0%
5	17,8	11,3%
6	18,2	20,7%
7	19,6	33,7%
8	21,5	36,2%
9	25,1	20,5%
10	28,1	31,7%

Исследование ПАМ рецептора D1 человека

Активность ПАМ соединений настоящего изобретения может быть измерена в основном, как описано у Svensson et al., An Allosteric Potentiator of the Dopamine D1 Receptor Increases Locomotor Activity in Human D1 Knock-in Mice without Causing Stereotypy or Tachyphylaxis. J. Pharmacol. Exp. Ther. (2017) 360:117-128.

Более конкретно, клетки НЕК293, которые стабильно экспрессируют человеческий рецептор D1 (номер доступа NM_000794), генерируются путем трансдукции гена с использованием ретровирусного вектора pBABE-bleo и отбираются с помощью Zeocin™ (InvivoGen). При конfluентности около 80% клетки собирают с использованием TrypLE™ Express (Gibco), суспендируют в FBS плюс 8% DMSO и хранят в жидком азоте. В день проведения исследования клетки размораживают и ресуспендируют в буфере STIM (сбалансированный солевой раствор Хэнкса с добавлением 0,1% BSA, 20 mM HEPES, 500 мкМ IBMX и 100 мкМ аскорбиновой кислоты).

Тестируемое соединение серийно разбавляют (1:2) DMSO в аналитических планшетах (ProxiPlate-384 Plus, PerkinElmer) с использованием акустического дозирования (Labcyte) с получением 20 концентраций для получения полных кривых ответа. Тестируемое соединение (80 нл) добавляют к 5 мкл буфера STIM, содержащего 2000 клеток, и 5 мкл раствора дофамина с 2-кратной концентрацией в буфере STIM, который вызывает реакцию уровня EC₂₀ (24 нМ в исходном растворе или 12 нМ в конечном растворе) и конечной концентрацией DMSO в лунке 0,8%. Планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение всего времени реакции 60 мин.

Продукцию цАМФ определяется количественно с использованием обнаружения HTRF® (Cis-bio) в соответствии с инструкциями производителя. Обычно в лунки добавляют буфер для лизиса, содержащий криптант анти-цАМФ (5 мкл) и D2-конъюгат (из набора HTRF®) (5 мкл), планшеты инкубируют в течение дополнительных 60-90 мин и флуоресценцию с временным разрешением считывают с помощью планшет-ридера EnVision™ (PerkinElmer). Данные флуоресценции преобразуются в концентрации цАМФ с использованием стандартной кривой цАМФ и анализа с использованием 4-

параметрического нелинейного логистического уравнения (Genedata Screener, версия 13.0.5-стандарт). Для кривых "концентрация-ответ" в режиме потенциатора результаты выражаются в виде процента окна между ответом при концентрации одного допамина EC_{20} (нормализованная до 0%) и максимальным ответом на допамин (определяемым ответом на 5 мкМ допамина, конечная концентрация, нормализовано как 100%).

Абсолютные значения EC_{50} рассчитываются на основе максимального и минимального откликов контрольного агониста (допамина). % Потенцирования (% Верхний) определяют по подогнанной вершине кривой зависимости реакции от концентрации. Абсолютные значения EC_{50} и % Верхний показаны в следующей табл. 6:

Таблица 6

Пример №	Abs EC_{50} (нМ) (SEM, N)	% Верхний (SEM, N)
1	16,4 (3,18, n=10)	91,4 (3,65, n=10)
2	172 (29,5, n=3)	91,2 (6,46, n=3)
3	287 (38,1, n=3)	88,1 (2,52, n=3)
4	28,5 (5,45, n=3)	78,8 (4,86, n=3)
5	18,3 (2,62, n=3)	79,1 (4,34, n=3)
6	42,2 (3,70, n=3)	80,4 (3,40, n=3)
7	81,2 (11,6, n=3)	82,4 (2,83, n=3)
8	13,4 (3,93, n=3)	75,9 (3,16, n=3)
9	28,0 (6,81, n=3)	81,5 (3,16, n=3)
10	127 (24,8, n=3)	78,1 (4,68, n=3)
11	112 (13,8, n=3)	79,8 (3,10, n=3)
12	540 (41,6, n=3)	77,1 (2,50, n=3)
13	484 (14,9, n=2)	89,8 (2,42, n=2)
14	677 (23,9, n=2)	72,6 (3,38, n=2)
15	836 (46,4, n=2)	75,5 (0,226, n=2)

Абсолютные значения EC_{50} , представленные для примеров 1-15 в табл. 6, иллюстрируют усиление передачи сигналов рецептора D1 человека в ответ на допамин и иллюстрируют активность соединений по п.1 как позитивного аллостерического модулятора рецептора D1 допамина человека.

Создание нокин мышей с человеческим рецептором D1 Трансгенная мышь, у которой мышинный рецептор допамина 1 (D1) заменен его человеческим аналогом, может быть получена стандартными методами (см. в целом Svensson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (2017) 360:117-128). Например, мышинные геномные фрагменты субклонировуют из библиотеки искусственных хромосом бактерий RP23 и повторно клонируют в нацеливающий вектор PGK-нео. Открытая рамка считывания мыши заменяется открытой рамкой считывания человеческого рецептора D1 в экзоне 2. Маркер селекции нео перед экзонами 2 фланкирован сайтами *fit* для последующего удаления. Фланкирование экзона 2 сайтами селекции *loxP* дает возможность получать мышей с нокаутом D1 путем скрещивания с мышами, экспрессирующими ген *cre* нуклеазы.

Линия В6-3 эмбриональных стволовых клеток C57BL/6 N выращивается на митотически инактивированном питающем слое эмбриональных фибробластов мыши в среде DMEM с высоким содержанием глюкозы с 20% FBS и 2×10^6 единиц/л фактора ингибирования лейкемии. Десять миллионов эмбриональных стволовых клеток плюс 30 микрограммов линейаризованной векторной ДНК электропорируют и подвергают селекции G418 (200 мкг/мл). Клоны выделяют и анализируют с помощью саузерн-блоттинга.

Клон, содержащий вставку ожидаемого размера, вставляют в бластоцисты, и полученных мышей генотипируют с помощью ПЦР. Мужскую химеру скрещивают с самкой, содержащей ген нуклеазы *flp* чтобы устранить маркер отбора. Потомство, содержащее человеческий рецептор D1 без маркера отбора, идентифицируют с помощью ПЦР. Самца гетерозиготы спаривают с самками мышей C57BL/6. Потомство мужского и женского пола, содержащее человеческий рецептор D1, спаривают, и гомозиготы идентифицируют с помощью ПЦР. Обнаружено, что поведение и размножение гомозигот нормальное и колония сохраняется в гомозиготном состоянии для последующих поколений.

Базальная (приученная) двигательная активность

Можно продемонстрировать, что *in vivo* эффективность настоящих соединений действует через рецептор D1 использованием локомоторной активности мыши. Двигательная активность измеряется с помощью автоматизированной системы отслеживания движений мышей. Мониторинг двигательной активности мышей осуществляют в прозрачных пластиковых обувных клетках размером 45 × 25 × 20 см, с древесной стружкой толщиной 1 см для впитывающих подстилок и покрытых вентилируемой фильтрованной пластиковой крышкой клетки. Клетки помещали в прямоугольную рамку, содержащую решетку из 12 лучей фотоэлементов в конфигурации 8×4 (Kinder Scientific, Poway, CA), которая расположена на расстоянии 2,5 см от пола клетки для обнаружения движений тела (передвижения) и регистрации с помощью компьютера.

Самцов мышей с нокином человеческого рецептора D1 помещают в камеры и дают им привыкнуть к камерам в течение 60 мин. В течение периода привыкания мыши, как и ожидалось, со временем показывают снижение подвижности. Обнаружено, что после введения соединения изобретения степень двигательной активности животных увеличивается в зависимости от дозы.

Мышей случайным образом распределяют в группы лечения. В исследовании доза-ответ каждую мышь индивидуально помещают в один из ящиков для двигательной активности на 60 мин. период привыкания. Затем мышам перорально вводят дозу тестируемого соединения в 20%-ном гидроксипропил-бета-циклодекстрин растворителе и с использованием объемной дозы 10 мл/кг. После дозирования, мышей помещают обратно в боксы LMA, и общее количество перемещений записывается за 10-минутный интервал для каждой мыши в течение 60-минутного периода измерения. Статистический анализ проводят с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим апостериорным анализом с использованием критерия сравнения Дуннета. Соединения примеров 1 и 8 исследуют, как описано выше, и обнаруживают, что они увеличивают базальное движение дозозависимым образом (табл. 7 и 8).

Таблица 7

Пример 1 (доза, мг/кг, ПО)	Базальная двигательная активность (Общее количество перемещений в течение 60 минут) Средние значения (SEM, %SE), N=8/группа
0,0 (Растворитель - 20% гидроксипропил-бета-циклодекстрин)	541 (98, 18%)
1,0	410 (113, 28%)
3,0	490 (67, 14%)
6,0	1517* (324, 21%)
10	2426*** (596, 25%)
30	3568**** (387, 11%)
Статистический анализ выполняется для данных об общем перемещении после преобразования Log10. Односторонний дисперсионный анализ ANOVA: * p<0,05, ***p<0,001, ****p<0,0001, (Множественный сравнительный тест Дуннета: сравнение с контрольным растворителем на данных преобразованных log10)	

Таблица 8

Пример 8 (доза, мг/кг, ПО)	Базальная двигательная активность (Общее количество перемещений в течение 60 минут) Средние значения (SEM, %SE), N=8/группа
0,0 Растворитель - 20% гидроксипропил-бета-циклодекстрин)	614 (105, 17%)
3,0	335 (59, 18%)
10	753 (159, 21%)
20	3629* (690, 19%)
30	3746** (463, 12%)
60	4080*** (664, 16%)
Статистический анализ выполняется для данных об общем перемещении после преобразования Log10. Односторонний дисперсионный анализ ANOVA: * p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, (Множественный сравнительный тест Дуннета: сравнение с контрольным растворителем на данных преобразованных log10)	

Данные базальной двигательной активности для примеров 1 и 8, приведенные в табл. 7 и 8, показывают, что соединения настоящего изобретения, и в частности примеры 1 и 8, эффективны при активации локомоторного движения животных, которые привыкли к окружающей среде. Считается, что эта активность является результатом центральной активации рецепторов D1 посредством аллостерической потенциации (см., например, Svensson et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. (2017) 360:117-128). Данные, представленные в табл. 7 и 8 для примеров 1 и 8, иллюстрируют фармакологически выгодную *in vivo* эффективность соединений настоящего изобретения в отношении усиления эндогенных опосредованных допамином ответов. Данные, представленные в табл. 7 и 8 для примеров 1 и 8, дополнительно иллюстрируют фармакологически выгодную пероральную биодоступность примеров 1 и 8 и соединений формулы I.

Уровни в плазме и мозге:

Пример 1 перорально вводят самцам мышей в дозе от 1 мг/кг до 30 мг/кг во время кормления и определяют концентрацию в плазме и головном мозге через 1,5 часа после введения дозы. Несвязанная фракция соединения определяется *in vitro*, как описано ранее (Zamek-Gliszczyński MJ, Ruterbories KJ, Ajami RT, Wickremsinhe ER, Pothuri L, Rao MV, Basavanakatti VN, Pinjari J, Ramanathan VK, Chaudhary AK (2011) Validation of 96-well equilibrium dialysis with non-radiolabeled drug for definitive measurement of

protein binding and application to clinical development of highly-bound drugs. J Pharm Sci 100: 2498-2507). Отношение (K_{pu}) несвязанной концентрации в мозге (C_u , мозг) к концентрации несвязанной плазмы (C_u , плазма) определяют, как описано ранее (Raub TJ, Wishart GN, Kulanthaivel P, Staton BA, Ajamie RT, Sawada GA, Gelbert LM, Shannon HE, Sanchez-Martinez C, De Dios A (2015) Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft. Drug Metab Dispos. 43:1360-71). Данные, представленные ниже для примера 1 представляют собой средние значения от 3 животных при каждой дозе. "Конц." относится к концентрации.

Доза мг/кг	Время ч	Конц. в плазме нМ	Конц. в мозгу нМ	f_u , плазма	f_u , мозг	C_u , плазма нМ	C_u , мозг нМ	K_{pu}
1	1,5	6,74	BQL	0,027	0,025	0,182	BQL	Н/д
3	1,5	86,6	60	0,027	0,025	2,34	1,5	1,06
6	1,5	173	129	0,027	0,025	4,67	3,22	0,65
10	1,5	120	57,6	0,027	0,025	3,23	1,44	0,44
30	1,5	1660	794	0,027	0,025	44,9	19,9	0,65

BQL ниже количественного предела 1 нг/мг ткани.

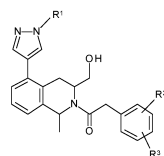
Пример 8 перорально вводили самцам мышей в дозе от 3 до 60 мг/кг во время кормления и определяли концентрацию в плазме и головном мозге через 1 часа после введения дозы. Несвязавшуюся фракцию соединения определяли *in vitro*, как описано ранее (Zamek-Glisczynski MJ, et al, Validation of 96-well equilibrium dialysis with non-radiolabeled drug for definitive measurement of protein binding and application to clinical development of highly-bound drugs., J. Pharm. Sci. (2011) 100: 2498-2507). Отношение (K_{pu}) несвязанной концентрации в мозге (C_u , мозг) к концентрации несвязанной плазмы (C_u , плазма) определяли, как описано ранее (Raub TJ, et al., Brain Exposure of Two Selective Dual CDK4 and CDK6 Inhibitors and the Antitumor Activity of CDK4 and CDK6 Inhibition in Combination with Temozolomide in an Intracranial Glioblastoma Xenograft. Drug Metab. Dispos. (2015) 43:1360-71). Данные, представленные ниже для примера 8 являются средними для 3 животных при каждой дозе.

Доза мг/кг	Время ч	Конц. в плазме нМ	Конц. в мозгу нМ	f_u , плазма	f_u , мозг	C_u , плазма нМ	C_u , мозг нМ	K_{pu}
3	1,5	87,4	66,3	0,031	0,01	2,71	0,66	0,24
10	1,5	901	267	0,031	0,01	27,9	2,67	0,10
20	1,5	2442	721	0,031	0,01	75,7	7,21	0,10
30	1,5	10321	2391	0,031	0,01	320	23,9	0,07
60	1,5	20077	5000	0,031	0,01	622	50	0,08

Соединения согласно настоящего изобретения, например, примера 1, демонстрируют выгодное сочетание фармакологических свойств, таких как активность, высокая пероральная доступность *in vivo*, эффективность *in vivo* и благоприятный профиль токсичности, в доклинических исследованиях. Например, пример 1 демонстрирует усиление передачи сигналов рецептора D1 человека в ответ на допамин ($16,4 \pm 3,18$ нМ ($n = 10$)) и значительную эффективность *in vivo* при пероральном введении в дозах 6, 10 и 30 мг/кг перорально при локомоторной активации мышей с нокином человеческого рецептора D1, которые привыкли к окружающей среде, также демонстрируют благоприятную пероральную биодоступность этого соединения. Кроме того, соединение примера 1, в целом, хорошо переносится при введении *in vivo* здоровым крысам в течение четырех дней и демонстрирует благоприятное отсутствие токсичности в указанном эксперименте *in vivo*. Таким образом, пример 1 демонстрирует выгодную комбинацию благоприятных фармакологических свойств, поддерживающих возможное применение в качестве перорально вводимого терапевтического агента для усиления допаминового рецептора D1 и лечения болезни Паркинсона, шизофрении, СДВГ и/или болезни Альцгеймера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



где

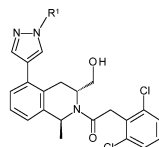
R^1 представляет собой -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH,  или ,

R^2 представляет собой -F или -Cl и

R^3 представляет собой -H, -F или -Cl;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 формулы



где

R¹ представляет собой -H, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂OH,

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-5-(1-этил-1H-пиразол-4-ил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

1-((1S,3R)-5-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2,6-дихлорфенил)этан-1-она;

2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

1-((1S,3R)-5-(1-(2-(11-оксиданеил)этил)-1H-пиразол-4-ил)-3-(гидроксиметил)-1-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(2-хлорфенил)этан-1-она;

2-(2-хлор-6-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-(оксетан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

2-(2-хлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

2-(2-хлор-6-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

2-(2,6-дифторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

2-(2-хлор-5-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

2-(2-хлор-4-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

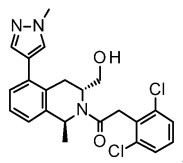
2-(2-фторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

2-(2,3-дифторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она и

2-(2,5-дифторфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она;

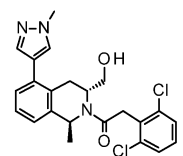
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, представляющее собой



или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, представляющее собой



6. Соединение, представляющее собой моногидрат гидробромида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она.

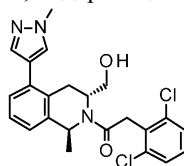
7. Соединение по п.6, отличающееся тем, что представляет собой кристаллический моногидрат гидробромида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она.

8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что представляет собой кристаллический моногидрат гидробромида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этан-1-она, характеризующийся рентгеновской порошковой дифрактограммой с использованием излучения CuKα, имеющей дифракционный пик при угле дифракции 2θ, рав-

ном 17,4, в комбинации с одним или несколькими пиками, выбранными из группы, состоящей из 27,0, 18,3 и 21,7; с допуском на углы дифракции 0,2°.

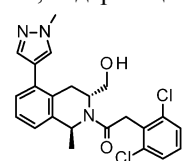
9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательный агент.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, содержащая



или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательный агент.

11. Фармацевтическая композиция по п.10, содержащая



и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательный агент.

12. Фармацевтическая композиция по п.9, содержащая моногидрат гидробромида 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-она и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательный агент.

13. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения болезни Паркинсона.

14. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения болезни Альцгеймера.

15. Применение соединения по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства для лечения болезни Паркинсона или болезни Альцгеймера.

16. Способ лечения болезни Паркинсона, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, эффективного количества соединения, которое представляет собой 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Способ лечения болезни Альцгеймера, включающий введение пациенту, который в этом нуждается, эффективного количества соединения, которое представляет собой 2-(2,6-дихлорфенил)-1-((1S,3R)-3-(гидроксиметил)-1-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)этан-1-он или его фармацевтически приемлемую соль.

