(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202193236 (13) A1

# (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
**2022.07.26**

(22) Дата подачи заявки
**2020.06.12**

(51) Int. Cl.
***C07D 401/12*** (2006.01)
***C07D 413/06*** (2006.01)
***C07D 413/12*** (2006.01)
***C07D 417/04*** (2006.01)
***C07D 417/14*** (2006.01)
***C07D 453/02*** (2006.01)
***C07D 471/08*** (2006.01)
***C07D 471/10*** (2006.01)
***C07D 487/04*** (2006.01)
***C07D 491/048*** (2006.01)
***C07D 498/08*** (2006.01)
***C07D 519/00*** (2006.01)
***A61K 31/439*** (2006.01)
***A61P 25/28*** (2006.01)

## (54) МОДУЛЯТОРЫ ПРОГРАНУЛИНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/860,394**
(32) **2019.06.12**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/037358**
(87) **WO 2020/252222 2020.12.17**

(71) Заявитель:
**АРКУДА ТЕРАПЬЮТИКС (US)**

(72) Изобретатель:
**Барнетт Дуэйн А., Гринли Уилльям Дж., Лэнтер Джеймс К. (US)**

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

(57) В данном документе предложены соединения, которые модулируют програнулин, и способы применения указанных соединений при расстройствах, связанных с програнулином, таких как лобно-височная деменция (ftd).

202193236 A1

202193236 A1

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-571741EA/019

## МОДУЛЯТОРЫ ПРОГРАНУЛИНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Уровень техники

[1] В данном документе предложены соединения, которые модулируют уровни програнулина и могут быть пригодны в качестве терапевтических средств для лечения расстройств, связанных с гранулином (GRN) и/или програнулином (PGRN). Мутации в гене GRN вызывают лобно-височную лобарную дегенерацию (FTLD) (см., например, Cruts et al., Granulin Mutations Associated with Frontotemporal Lobar Degeneration and Related Disorders: An Update, Hu Mutation, 2008 and Baker et al., Nature, 2006). FTLD-ассоциированные мутации в GRN приводят к снижению экспрессии белка програнулина, что позволяет предположить, что гаплонедостаточность програнулина является важнейшим патогенным фактором при FTLD-GRN. Уровни програнулина в плазме и спинномозговой жидкости (CSF) снижены на значение до 70% у носителей патогенной мутации GRN (Ghidoni, et al., Neurodegen Dis, 2012). Описаны более 60 несмысловых мутаций в гене GRN. Можно легко отслеживать уровни PGRN в плазме (см., например, Meeter, Nature Neurology, том 13, 2017). Таким образом, расстройства, связанные с гранулином и/или програнулином, можно модулировать с помощью соединений, которые увеличивают секрецию и/или активность програнулина.

[2] Все известные мутации, связанные с FTLD-GRN, вызывают гаплонедостаточность програнулина, что позволяет предположить, что восстановление достаточного уровня програнулина или функции белка програнулина будет терапевтически благоприятным для пациентов с FTLD-GRN. В нескольких исследованиях показано, что даже незначительное снижение уровня програнулина под действием генетических модификаторов (например, TMEM106B, SLPI, Rs5848) оказывает существенный эффект на возраст начала FTLD, увеличение риска развития FTLD или усугубление течения аутоиммунных заболеваний, таких как остеоартрит (см., например, Nicholson et al., J Neurochem, 2013; Cruchaga et al., Arch Neurol, 2012; и Wei et al, Plos One, 2014). Полиморфизмы, влияющие на уровни програнулина, также были идентифицированы как генетические модификаторы некоторых других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь альцгеймера и FTLD, сопряженная с C9orf72 (см., например, Sheng et al., Gene, 2014, и van Blitterswijk et al., Mol Neurodegen, 2014). Таким образом, в данном документе сделано предположение, что терапевтические агенты, направленно воздействующие на програнулин, являются эффективными для многих нейродегенеративных и аутоиммунных расстройств.

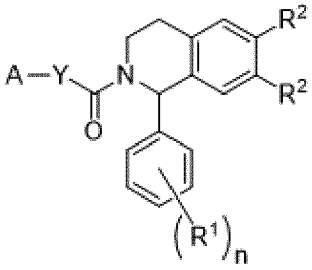
[3] Гранулины представляют собой семейства секретированных и гликозилированных белков. Они отщепляются от общего белка-предшественника, называемого програнулином (PGRN). Програнулин представляет собой секретированный гликопротеин и экспрессируется в нейронах, нейроглии, хондроцитах, эпителиальных клетках и лейкоцитах (Toh H et al. J Mol Neurosci 201 1 Nov;45(3):538-48). Он представляет

собой белок-предшественник с N-концевым сигнальным пептидом и семью гранулиновыми мотивами. Каждый из указанных гранулиновых мотивов содержит 12 цистеинов, которые отвечают за 6 дисульфидных мостиков в каждом гранулине (Bateman A et al. Bioessays 2009:1245-54). Програнулин кодируется геном GRN. Мутации в гене GRN связаны с до 25% случаев лобно-височной лобарной дегенерации, наследуемой по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью (см., например, Mackenzie, Acta Neuropathologica, 114(1): 49-54 (2007)). Таким образом, модулирование активности програнулина представляет собой перспективную мишень для лечения расстройств, связанных с активностью GRN или мутациями гена GRN.

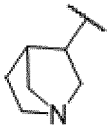
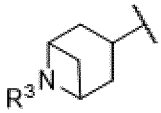
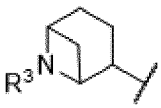
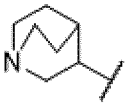
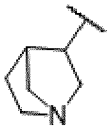
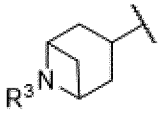
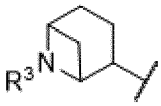
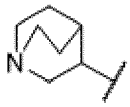
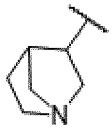
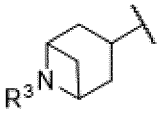
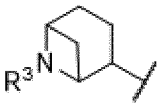
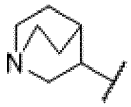
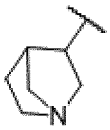
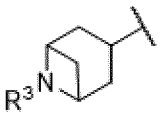
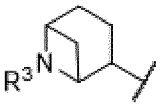
Сущность изобретения

[4] В данном документе предложены соединения для модулирования програнулина и способы модулирования програнулина. Более конкретно, предложены модуляторы програнулина и применение таких модуляторов для лечения расстройств, связанных с програнулином, например, болезни Альцгеймера (AD), болезни Паркинсона (PD), амиотрофического бокового склероза (ALS), лобно-височной деменции (FTD), лобно-височной деменции гранулинового подтипа (FTD-GRN), деменции с тельцами Леви (LBD), прионной болезни, заболеваний двигательных нейронов (MND), болезни Хантингтона (HD), спиноцеребеллярной атаксии (SCA), спинальной мышечной атрофии (SMA), лизосомных болезней накопления, заболеваний, связанных с включениями и/или неправильной функцией C9orf72, TDP-43, FUS, UBQLN2, VCP, CHMP28 и/или MAPT, острых неврологических расстройств, глиобластомы или нейробластомы.

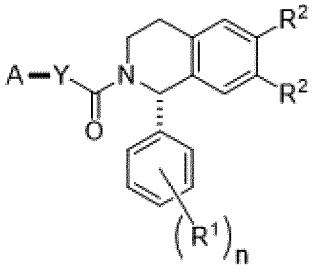
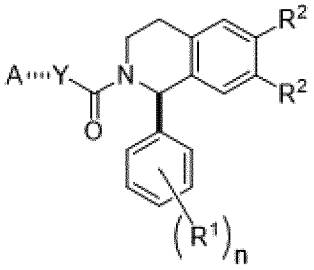
[5] В одном аспекте данного описания предложены соединения формулы (I):

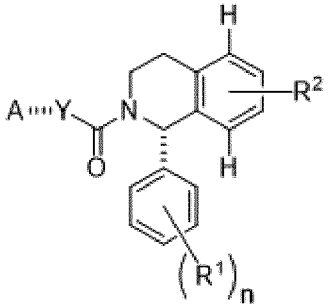
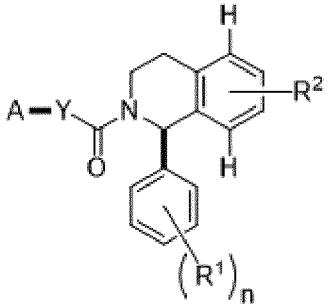



(I) где A представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 группами $R^3$; Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-O-$C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-$NR^N$, $C_{0-6}$алкилен-$SO_2$, CO, $CO_2$ или CONH, причем $C_{0-6}$алкилен необязательно замещен 1 или 2 группами $R^4$; каждый $R^1$ независимо представляет собой галоген, -O-$CH_2$-$C_6$арил-$(OCH_2CH_2)_p$-$OR^5$ или -O-$CH_2$-Het-$(OCH_3)$, причем Het представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 2 кольцевых атома N; один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой H, CN, $COOC_{1-6}$алкил, $CONHC_{1-6}$алкил, $SO_2CH_3$ или O-пропаргил; $R^3$ представляет собой $C_{1-6}$алкил, галоген, $C_{0-6}$алкилен-OH, $C_{0-6}$алкилен-O-пропаргил или $C_{0-6}$алкилен-$NR^NR^N$; каждый $R^4$ независимо представляет собой F, OH или $OC_{1-6}$алкил, или два $R^4$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; $R^5$

представляет собой $C_{1-6}$алкил или пропаргил; каждый $R^N$ независимо представляет собой H или $C_{1-6}$алкил; n равен 1-3; и p равен 0-2; при условии, что (a) если A содержит ,  , ,  или  , и Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^N$, то один $R^2$ представляет собой H, а другой $R^2$ не представляет собой H; или (b) если Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^N$, и каждый $R^2$ представляет собой H, то A не содержит  ,  , ,  или  . В некоторых вариантах реализации A представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1 или 2 группами $R^3$; Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-O-$C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-$NR^N$, $C_{0-6}$алкилен-$SO_2$, $CO_2$- или CONH, причем $C_{0-6}$алкилен необязательно замещен 1 или 2 группами $R^4$; каждый $R^1$ независимо представляет собой галоген, -O-$CH_2$-$C_6$арил-$(OCH_2CH_2)_p$-$OR^5$ или -O-$CH_2$-Het-$(OCH_3)$, причем Het представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 2 кольцевых атома N; один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой H, CN, $COOC_{1-6}$алкил, $CONHC_{1-6}$алкил, $SO_2CH_3$ или O-пропаргил; $R^3$ представляет собой $C_{1-6}$алкил; каждый $R^4$ независимо представляет собой F или $OR^3$; $R^5$ представляет собой $C_{1-6}$алкил или пропаргил; $R^N$ представляет собой H или $C_{1-6}$алкил; n равен 1-3; и p равен 0-2; при условии, что (a) если A содержит  ,  , ,  или  , и Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^N$, то один $R^2$ представляет собой H, а другой $R^2$ не представляет собой H; или (b) если Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^N$, и каждый $R^2$ представляет собой H, то A не содержит  ,  , ,  или  .

[6] В некоторых случаях предложенные соединения представляют собой соединения

формулы (Ia) или (Ib):  (Ia) или  (Ib).

[7] В некоторых случаях предложенные соединения представляют собой соединения формулы (Ic) или (Id):  (Ic) или  (Id).

[8] Дополнительно предложены способы модулирования програнулина у субъекта. В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения у субъекта расстройства, связанного с програнулином.

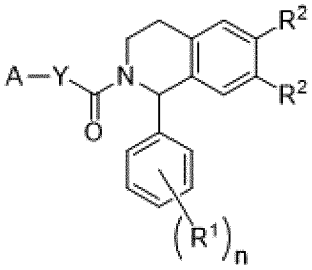
[9] Другие аспекты данного описания включают соединение, описанное в данном документе, для применения для получения лекарственного средства для модулирования програнулина, а также применение соединения, описанного в данном документе, в способе лечения или предотвращения расстройства, связанного с програнулином, у субъекта.

Подробное описание изобретения

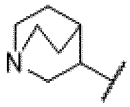
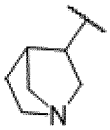
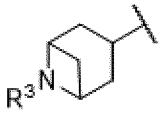
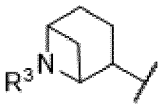
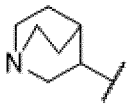
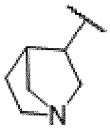
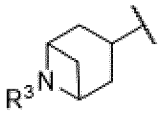
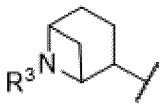
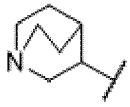
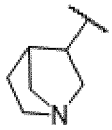
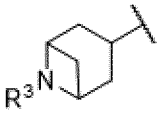
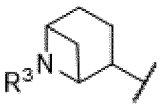
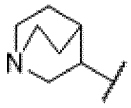
Соединения как модуляторы програнулина

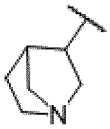
[10] В данном документе предложены соединения, которые могут модулировать выработку и/или секрецию програнулина.

[11] В данном описании предложены соединения формулы (I):

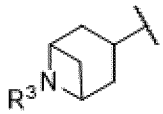


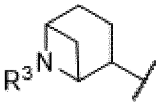
(I) где A представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 группами $R^3$; Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-O-$C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-$NR^N$, $C_{0-6}$алкилен-$SO_2$, CO, $CO_2$ или CONH, причем $C_{0-6}$алкилен необязательно замещен 1 или 2 группами $R^4$; каждый $R^1$ независимо представляет собой галоген, -O-$CH_2$-$C_6$арил-$(OCH_2CH_2)_p$-$OR^5$ или -O-$CH_2$-Het-$(OCH_3)$, причем Het представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 2 кольцевых атома N; один $R^2$ представляет собой H, а другой

представляет собой H, CN, $COOC_{1-6}$алкил, $CONHC_{1-6}$алкил, $SO_2CH_3$ или O-пропаргил; $R^3$ представляет собой $C_{1-6}$алкил, галоген, $C_{0-6}$алкилен-OH, $C_{0-6}$алкилен-O-пропаргил или $C_{0-6}$алкилен-$NR^NR^N$; каждый $R^4$ независимо представляет собой F, OH или $OC_{1-6}$алкил, или два $R^4$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; $R^5$ представляет собой $C_{1-6}$алкил или пропаргил; каждый $R^N$ независимо представляет собой H или $C_{1-6}$алкил; n равен 1-3; и p равен 0-2; при условии, что (a) если A содержит  ,  , ,  или  , и Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^N$, то один $R^2$ представляет собой H, а другой $R^2$ не представляет собой H; или (b) если Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^N$, и каждый $R^2$ представляет собой H, то A не содержит  ,  , ,  или  . В некоторых вариантах реализации A представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1 или 2 группами $R^3$; Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-O-$C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-$NR^N$, $C_{0-6}$алкилен-$SO_2$, $CO_2$- или CONH, причем $C_{0-6}$алкилен необязательно замещен 1 или 2 группами $R^4$; каждый $R^1$ независимо представляет собой галоген, -O-$CH_2$-$C_6$арил-$(OCH_2CH_2)_p$-$OR^5$ или -O-$CH_2$-Het-$(OCH_3)$, причем Het представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 2 кольцевых атома N; один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой H, CN, $COOC_{1-6}$алкил, $CONHC_{1-6}$алкил, $SO_2CH_3$ или O-пропаргил; $R^3$ представляет собой $C_{1-6}$алкил; каждый $R^4$ независимо представляет собой F или $OR^3$; $R^5$ представляет собой $C_{1-6}$алкил или пропаргил; $R^N$ представляет собой H или $C_{1-6}$алкил; n равен 1-3; и p равен 0-2; при условии, что (a) если A содержит  ,  , ,  или  , и Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^N$, то один $R^2$ представляет собой H, а другой $R^2$ не представляет собой H; или (b) если Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^N$, и каждый $R^2$ представляет собой H, то A не содержит  ,

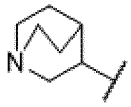


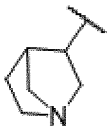
,

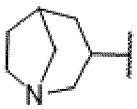
, 

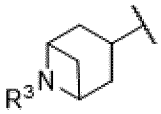
или 

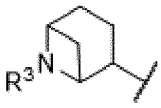
.

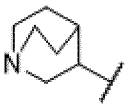
[12] В некоторых вариантах реализации A представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1 или 2 группами $R^3$; Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-O, $C_{0-6}$алкилен-O-$C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-$NR^3$, $C_{0-6}$алкилен-$SO_2$, $CO_2$- или CONH-, причем $C_{0-6}$алкилен необязательно замещен 1 или 2 группами $R^4$; каждый $R^1$ независимо представляет собой галоген, -O-$CH_2$-$C_6$арил-$(OCH_2CH_2)_p$-$OR^5$ или -O-$CH_2$-Het-($OCH_3$), причем Het представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 2 кольцевых атома N; один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой H, CN, $COOC_{1-6}$алкил, $CONHC_{1-6}$алкил, $SO_2CH_3$ или O-пропаргил; $R^3$ представляет собой H или $C_{1-6}$алкил; каждый $R^4$ независимо представляет собой F или $OR^3$; $R^5$ представляет собой $C_{1-6}$алкил или пропаргил; n равен 1-3; и p равен 0-2; при условии, что (a) если A содержит 

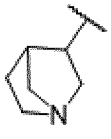
, 

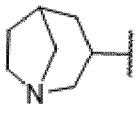
, 

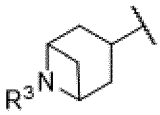
, 

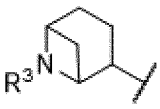
или 

, и Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^3$, то один $R^2$ представляет собой H, а другой $R^2$ не представляет собой H; или (b) если Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^3$, и каждый $R^2$ представляет собой H, то A не содержит 

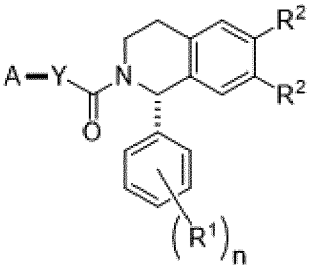
, 

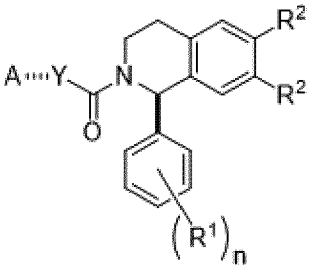
, 

, 

или 

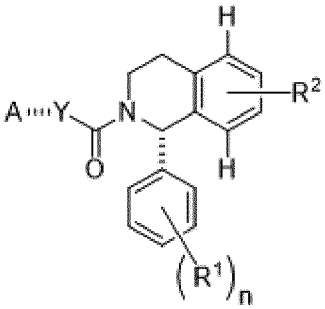
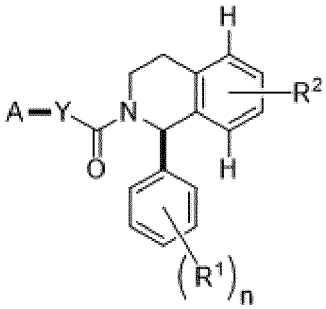
.

[13] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ia) или (Ib): 

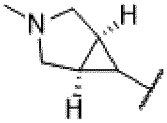
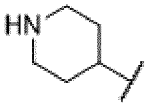
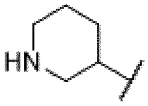
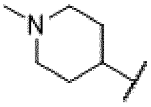
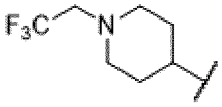
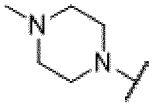
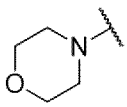
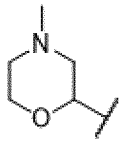
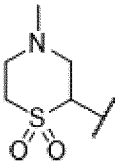
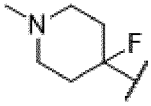
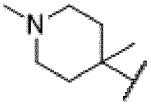
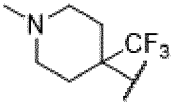
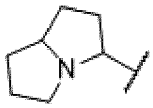
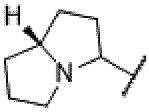
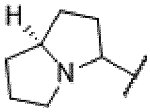
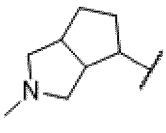
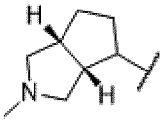
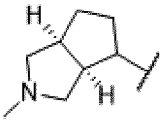
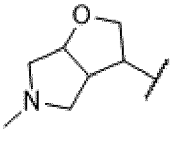
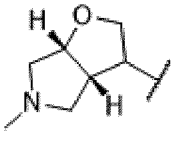
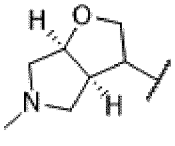
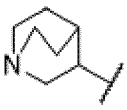
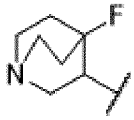
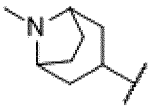
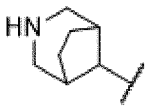
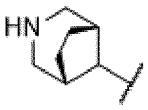
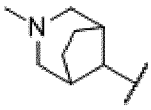
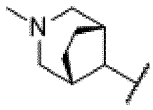
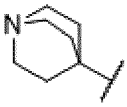
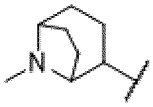
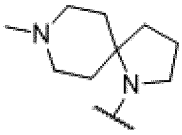
(Ia) или 

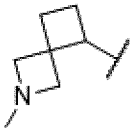
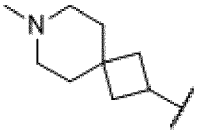
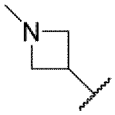
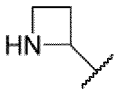
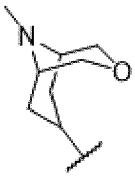
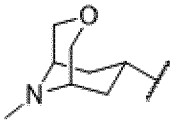
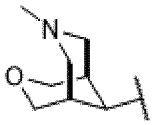
(Ib). В некоторых случаях соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ia). В некоторых случаях соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ib).

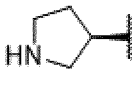
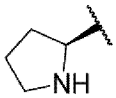
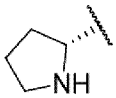
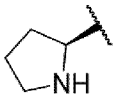
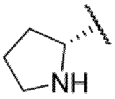
[14] В некоторых вариантах реализации соединение формулы (I) имеет структуру

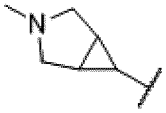
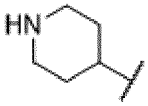
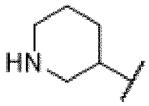
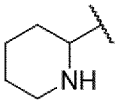
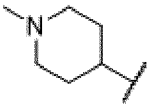
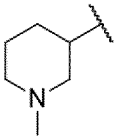
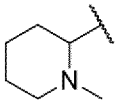
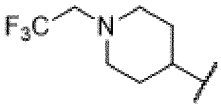
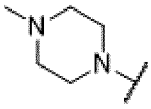
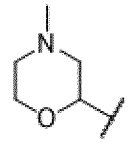
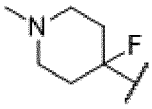
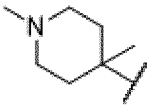
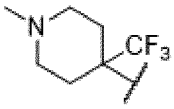
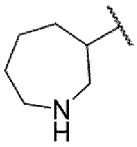
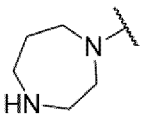
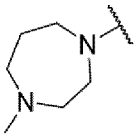
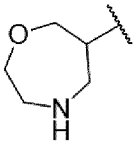
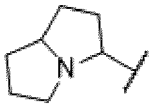
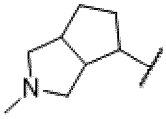
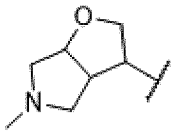
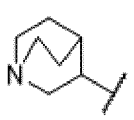
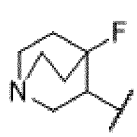
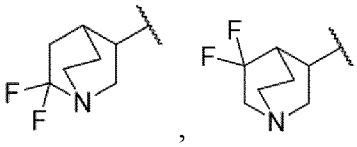
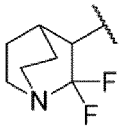
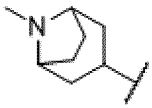
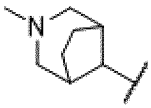
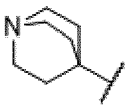
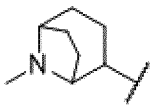
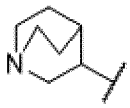
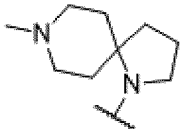
формулы (Ic) или (Id):  (Ic) или  (Id). В некоторых случаях соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ic). В некоторых случаях соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Id).

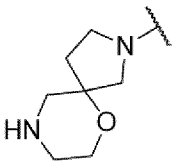
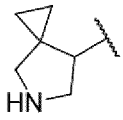
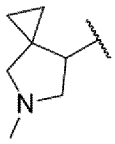
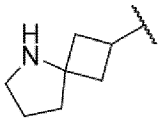
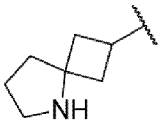
[15] В некоторых случаях A содержит 4-членный гетероцикл. В некоторых случаях A содержит 5-членный гетероцикл. В некоторых случаях A содержит 6-членный гетероцикл. В некоторых случаях A содержит 7-членный гетероцикл. В некоторых случаях A содержит 8-членный гетероцикл. В некоторых случаях A содержит 9-членный гетероцикл. В некоторых случаях A содержит 10-членный гетероцикл. В некоторых случаях A содержит 4-, 6-, 8- или 10-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых случаях A содержит 8-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O. В некоторых случаях A замещен 1-3 группами $R^3$. В некоторых случаях A замещен 1 или 2 группами $R^3$. В некоторых случаях A является незамещенным.

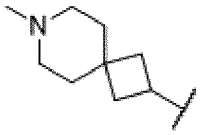
[16] В некоторых случаях A содержит , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , or ,  , , ,

 ,  , ,  ,  ,  , ,  ,  или .

[17] В некоторых случаях A содержит  или . В некоторых случаях A содержит . В некоторых случаях A содержит . В некоторых случаях A содержит  или  . В некоторых случаях A содержит  . В некоторых случаях A содержит  .

[18] В некоторых случаях A содержит  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  . В некоторых случаях A содержит  ,  ,  или  . В некоторых случаях A содержит  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или . В некоторых случаях A содержит  . В некоторых случаях A содержит  или .

В некоторых случаях A содержит  . В некоторых случаях A содержит  ,  ,  или  . В некоторых случаях A содержит

или . В некоторых случаях A содержит  .

[19] В некоторых случаях Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-O-$C_{0-6}$алкилен (например, $C_{0-6}$алкилен-O), $C_{0-6}$алкилен-$NR^N$, $C_{0-6}$алкилен-$SO_2$, CO, $CO_2$- или CONH-. В некоторых случаях Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-O-$C_{0-6}$алкилен (например, $C_{0-6}$алкилен-O), $C_{0-6}$алкилен-$NR^N$, $C_{0-6}$алкилен-$SO_2$, $CO_2$- или CONH-. В некоторых случаях Y представляет собой $C_0$ алкилен (т.е. связь). В некоторых случаях Y представляет собой $C_{1-6}$алкилен, $C_{1-6}$алкилен-O или $C_{1-6}$алкилен-$NR^N$.

[20] В некоторых случаях Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен-O или $C_{0-6}$алкилен-$NR^N$. В некоторых случаях Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен-O. В некоторых случаях Y представляет собой $C_{1-6}$алкилен-O. В некоторых случаях Y представляет собой $C_{1-6}$алкилен-$NR^N$. В некоторых случаях Y представляет собой NH или O. В некоторых случаях Y представляет собой NH. В некоторых случаях Y представляет собой O.

[21] В некоторых случаях $C_{1-6}$алкилен фрагмента Y является незамещенным. В некоторых случаях $C_{1-6}$алкилен замещен 1 или 2 группами $R^4$. В некоторых случаях $C_{1-6}$алкилен замещен 1 группой $R^4$.

[22] В некоторых случаях каждый $R^1$ независимо представляет собой галоген. В некоторых случаях каждый $R^1$ независимо представляет собой -O-$CH_2$-$C_6$арил-$(OCH_2CH_2)_p$-$OR^5$ или -O-$CH_2$-Het-$(OCH_3)$, причем Het представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 2 кольцевых атома N. В некоторых случаях каждый $R^1$ независимо представляет собой -O-$CH_2$-$C_6$арил-$(OCH_2CH_2)_p$-$OR^5$. В некоторых случаях каждый $R^1$ независимо представляет собой -O-$CH_2$-Het-$(OCH_3)$.

[23] В некоторых случаях по меньшей мере один $R^1$ представляет собой галоген. В некоторых случаях по меньшей мере один $R^1$ представляет собой F. В некоторых случаях каждый $R^1$ представляет собой F. В некоторых случаях по меньшей мере один $R^1$ представляет собой -O-$CH_2$-$C_6$арил-$(OCH_2CH_2)_p$-$OR^5$. В некоторых случаях по меньшей мере один $R^1$ представляет собой -O-$CH_2$-Het. В некоторых случаях Het включает 2-пиримидил или 5-пиримидил, необязательно замещенный группой OMe. В некоторых случаях Het включает 2-пиримидил. В некоторых случаях Het включает 5-пиримидил. В некоторых случаях Het является незамещенным. В некоторых случаях Het замещен группой OMe.

[24] В некоторых случаях оба $R^2$ представляют собой H. В некоторых случаях один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой CN, $COOC_{1-6}$алкил, $CONHC_{1-6}$алкил, $SO_2CH_3$ или O-пропаргил. В некоторых случаях один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой CN. В некоторых случаях один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой $COOCH_3$ или $CONHCH_3$. В некоторых случаях один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой $COOCH_3$. В некоторых случаях один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой $CONHCH_3$. В некоторых случаях один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой $SO_2CH_3$. В некоторых случаях один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой O-пропаргил.

[25] В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_{1-6}$алкил, галоген, $C_{0-6}$алкилен-OH, $C_{0-6}$алкилен-O-пропаргил или $C_{0-6}$алкилен-$NR^NR^N$. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_{1-6}$алкил. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_{1-6}$алкил. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой галоген. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой фтор. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_{0-6}$алкилен-OH. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_1$алкилен-OH. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_0$алкилен-OH, т.е. $R^3$ представляет собой OH. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_{0-6}$алкилен-O-пропаргил. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_2$алкилен-O-пропаргил. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой пропаргил. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_{0-6}$алкилен-$NR^NR^N$. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_1$алкилен-$NR^NR^N$. В некоторых случаях $R^3$ представляет собой $C_0$алкилен-$NR^NR^N$, т.е. $R^3$ представляет собой $NR^NR^N$.

[26] В некоторых случаях каждый $R^4$ независимо представляет собой F, OH или $OC_{1-6}$алкил, или два $R^4$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. В некоторых случаях $R^4$ представляет собой F, OH или $OCH_3$. В некоторых случаях $R^4$ представляет собой F. В некоторых случаях $R^4$ представляет собой OH или $OCH_3$. В некоторых случаях $R^4$ представляет собой OH. В некоторых случаях $R^4$ представляет собой $OCH_3$. В некоторых случаях два $R^4$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

[27] В некоторых случаях $R^5$ представляет собой метил. В некоторых случаях $R^5$ представляет собой пропаргил.

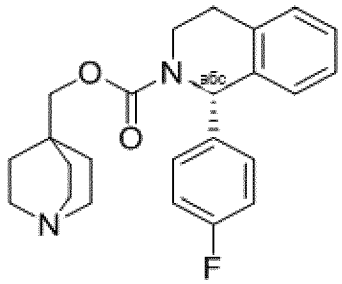
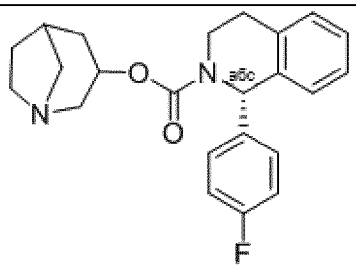
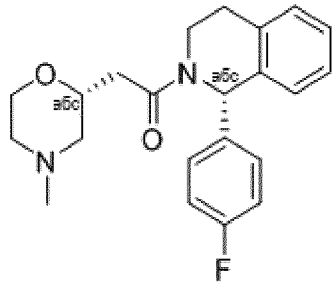
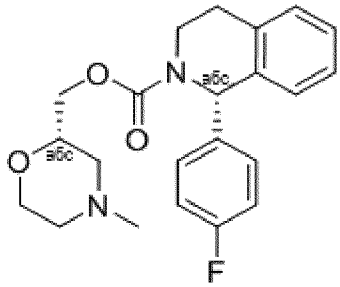
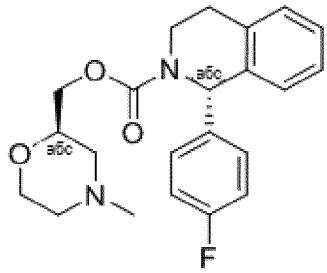
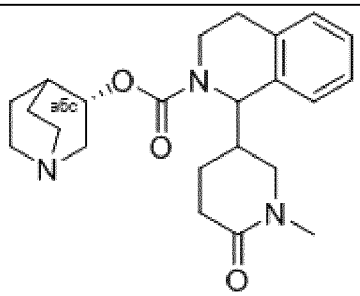
[28] В некоторых случаях каждый $R^N$ независимо представляет собой H или $C_{1-6}$алкил. В некоторых случаях $R^N$ представляет собой H. В некоторых случаях $R^N$ представляет собой $C_{1-6}$алкил. В некоторых случаях $R^N$ представляет собой метил.

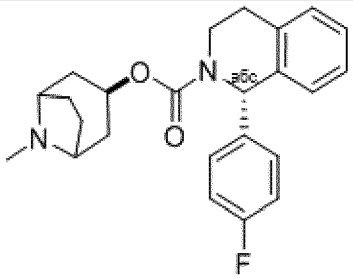
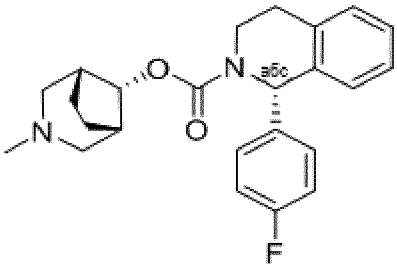
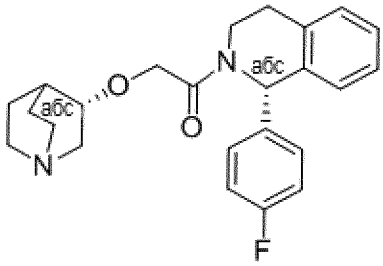
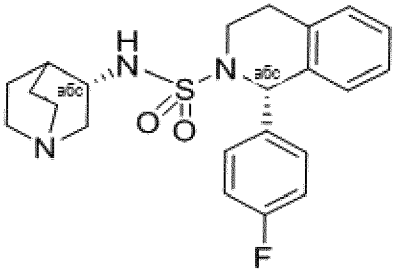
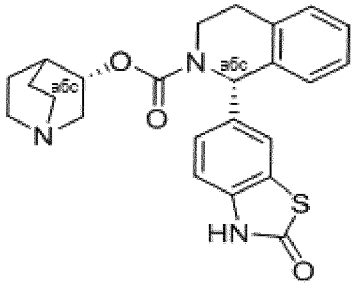
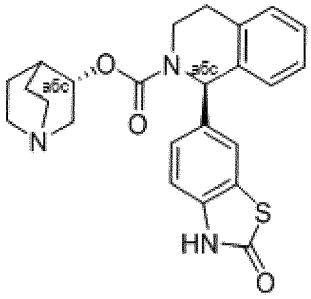
[29] В некоторых случаях p равен 0. В некоторых случаях p равен 1. В некоторых случаях p равен 2.

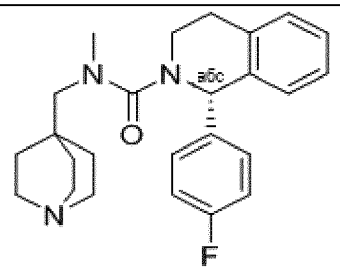
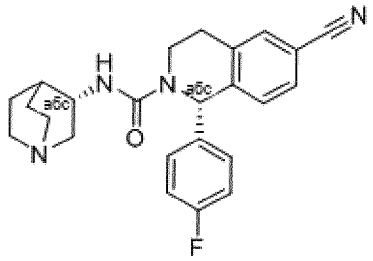
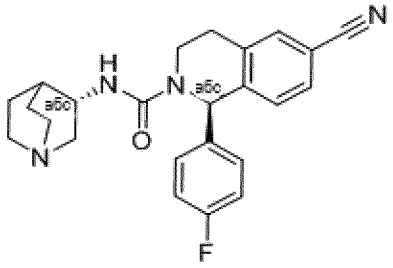
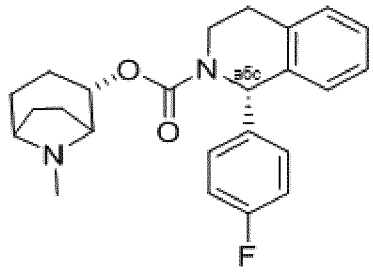
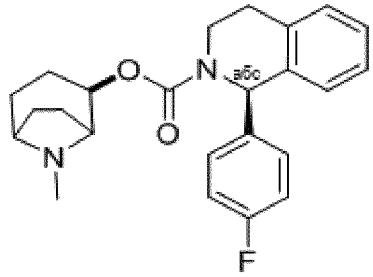
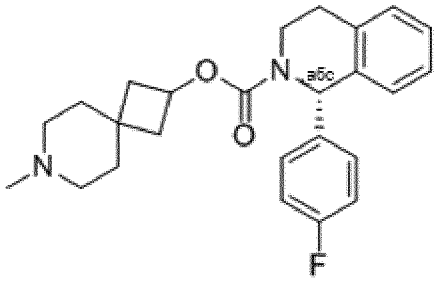
[30] В некоторых случаях n равен 1. В некоторых случаях n равен 2. В некоторых случаях n равен 3.

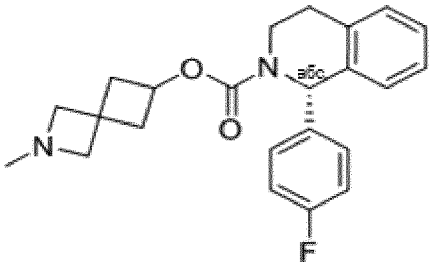
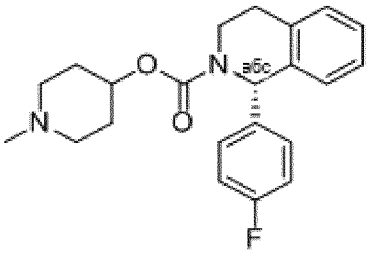
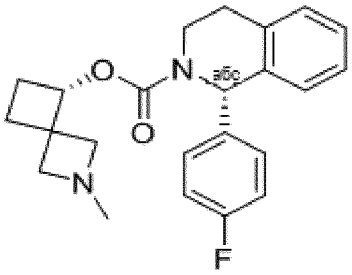
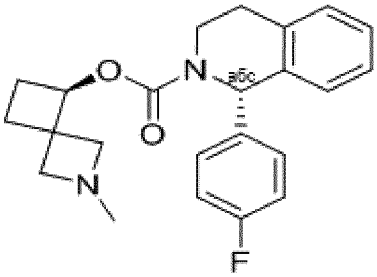
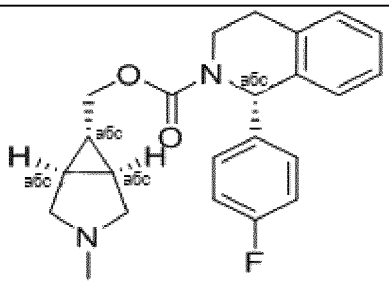
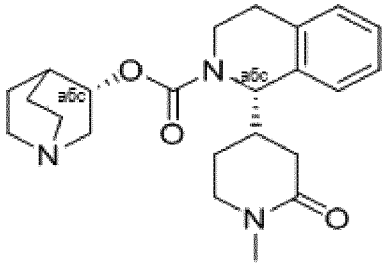
[31] Конкретные предусмотренные соединения включают соединения, перечисленные в таблице A, или их фармацевтически приемлемые соли:

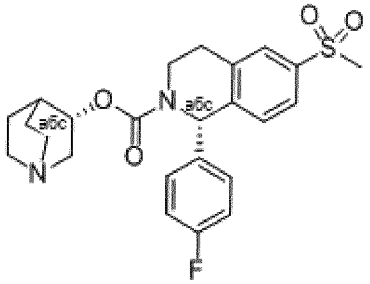
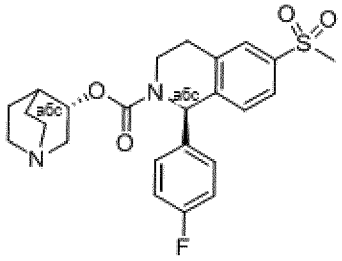
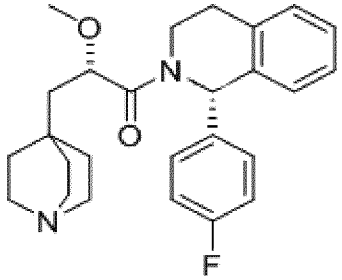
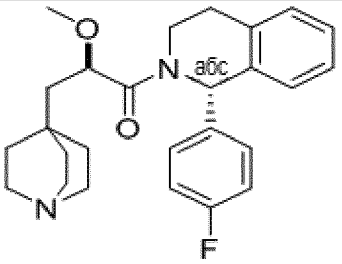
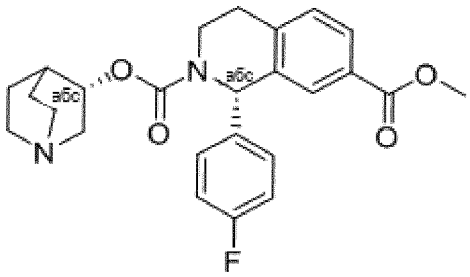
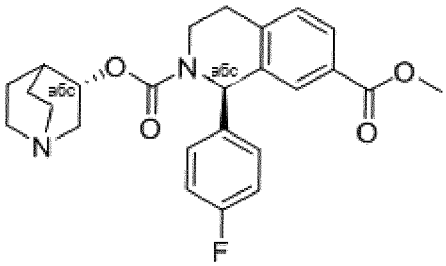
<u>Таблица A</u>

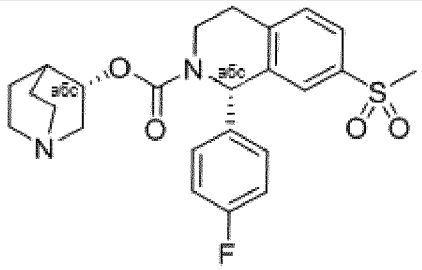
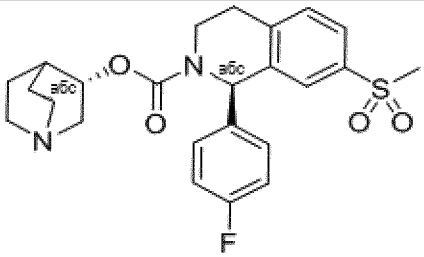
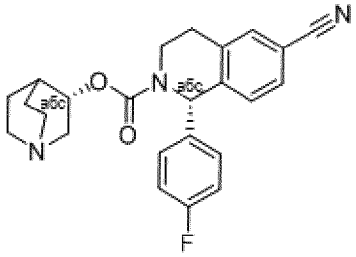
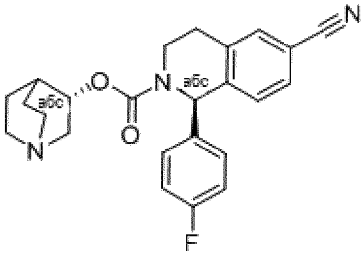
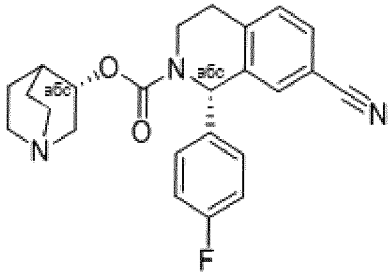
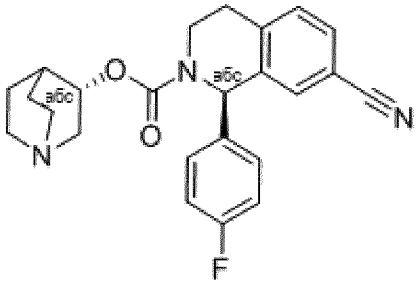
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2001 |
|  | Соединение 2002 |
|  | Соединение 2003 |
|  | Соединение 2004 |
|  | Соединение 2005 |
|  | Соединение 2006 |

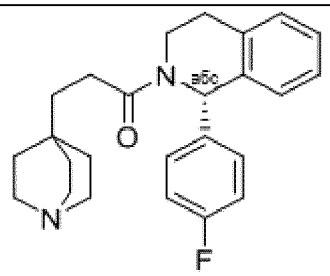
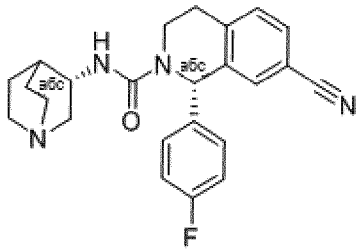
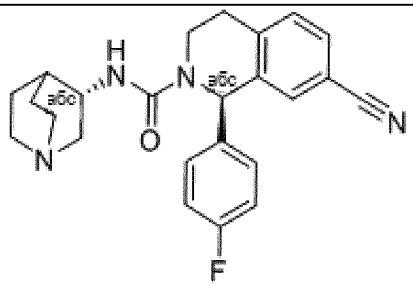
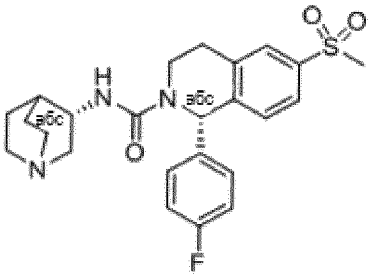
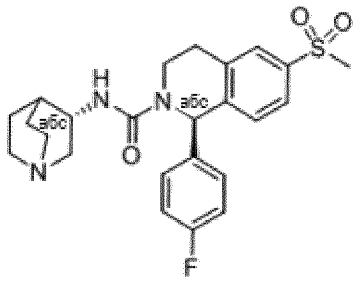
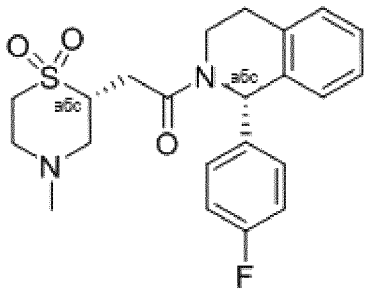
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2007 |
|  | Соединение 2008 |
|  | Соединение 2009 |
|  | Соединение 2010 |
|  | Соединение 2011 |
|  | Соединение 2012 |

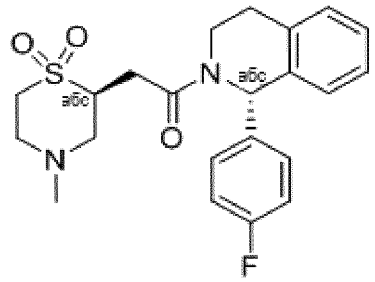
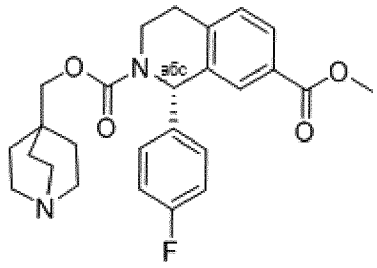
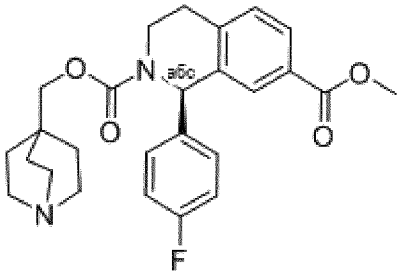
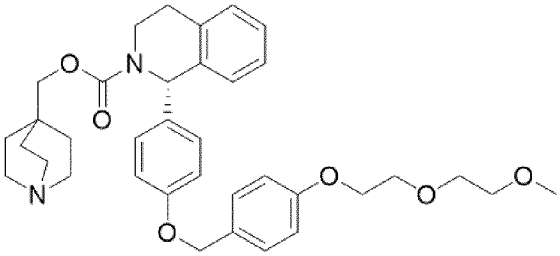
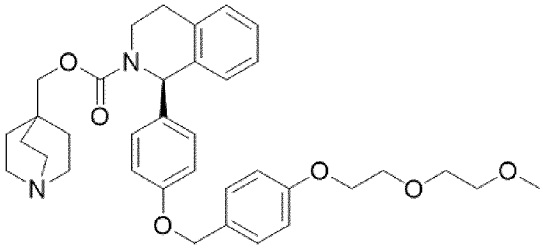
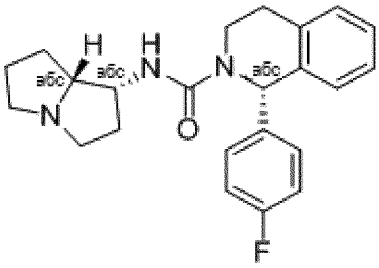
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2013 |
|  | Соединение 2014 |
|  | Соединение 2015 |
|  | Соединение 2016 |
|  | Соединение 2017 |
|  | Соединение 2018 |

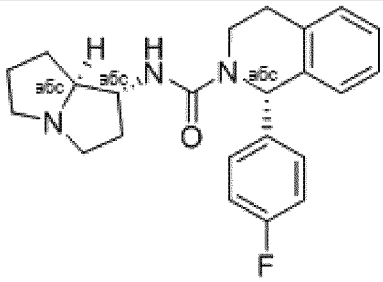
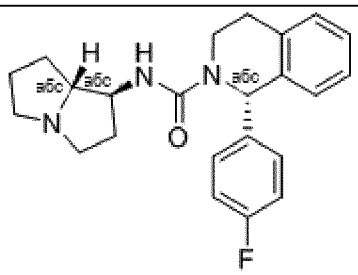
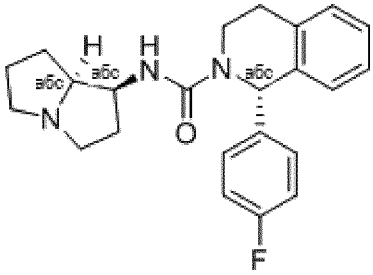
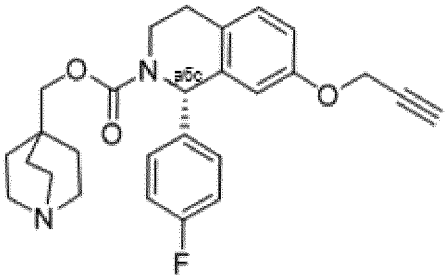
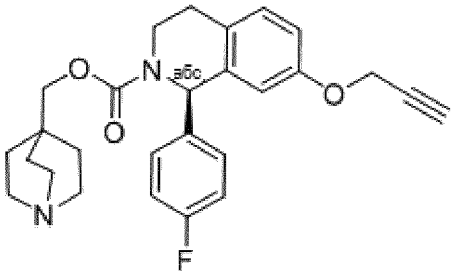
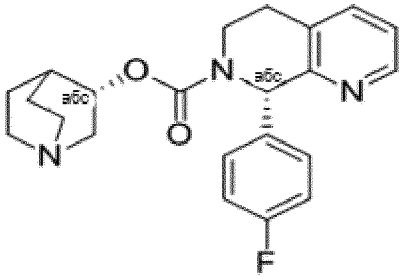
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2019 |
|  | Соединение 2020 |
|  | Соединение 2021 |
|  | Соединение 2022 |
|  | Соединение 2023 |
|  | Соединение 2024 |

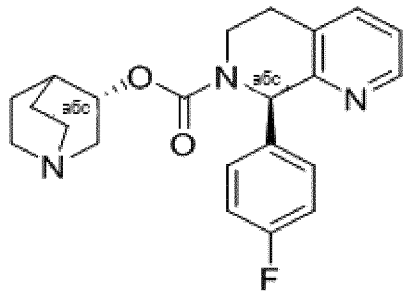
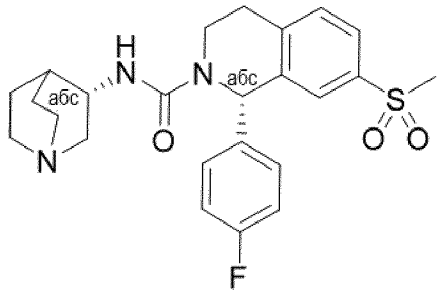
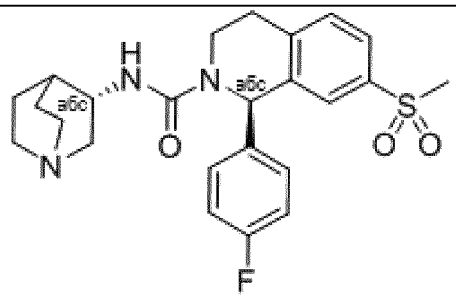
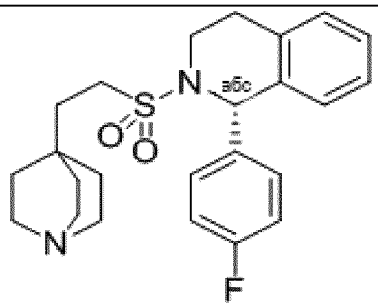
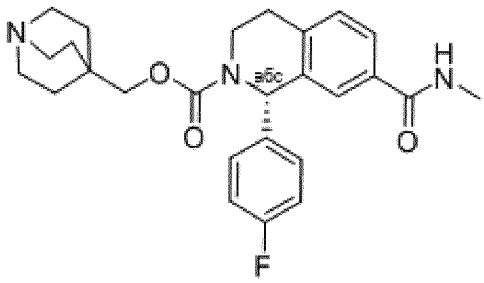
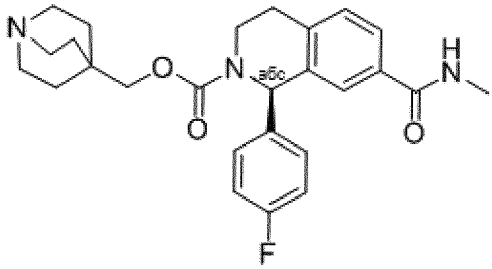
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2025 |
|  | Соединение 2026 |
|  | Соединение 2027 |
|  | Соединение 2028 |
|  | Соединение 2029 |
|  | Соединение 2030 |

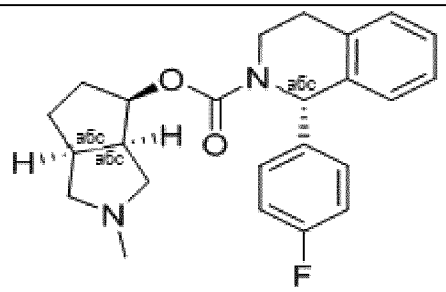
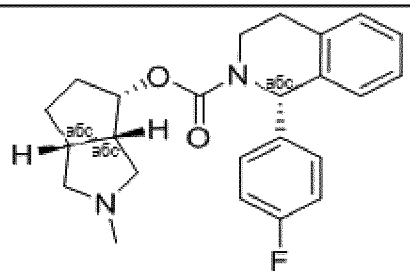
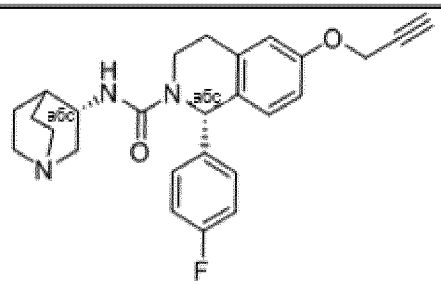
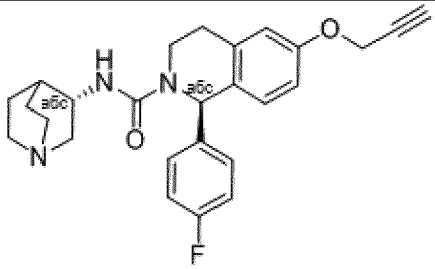
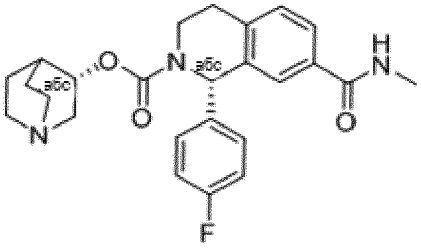
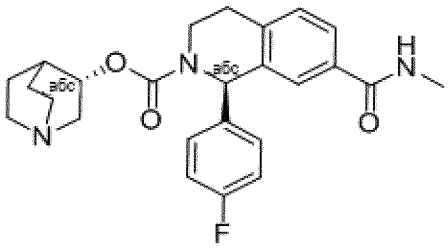
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2031 |
|  | Соединение 2032 |
|  | Соединение 2033 |
|  | Соединение 2034 |
|  | Соединение 2035 |
|  | Соединение 2036 |

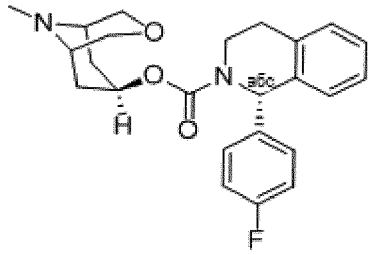
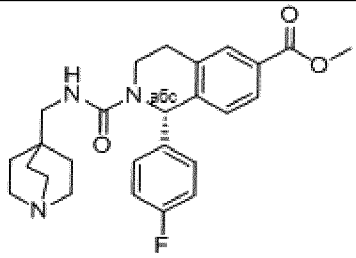
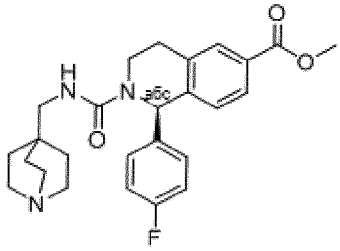
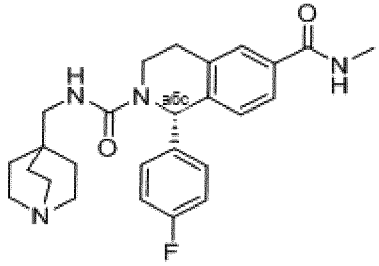
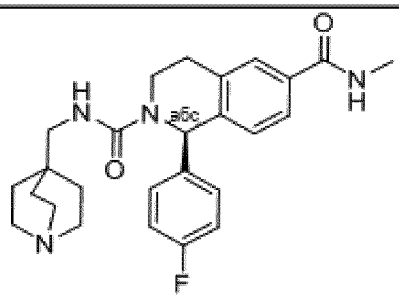
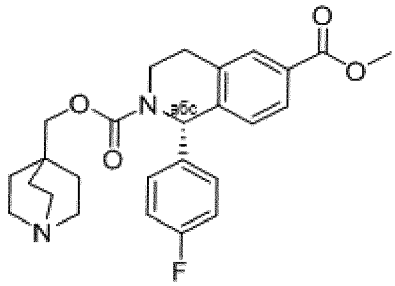
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2037 |
|  | Соединение 2038 |
|  | Соединение 2039 |
|  | Соединение 2040 |
|  | Соединение 2041 |
|  | Соединение 2042 |

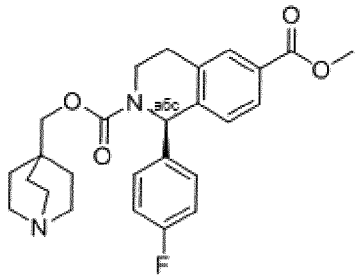
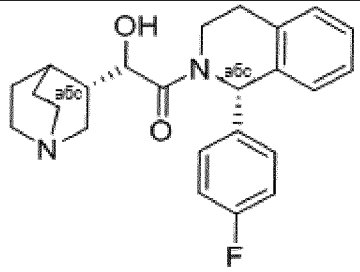
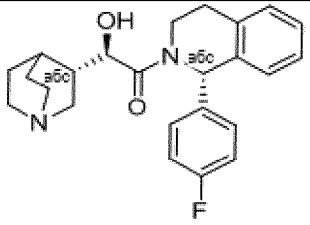
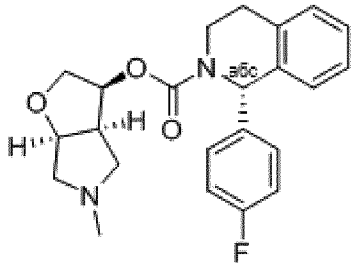
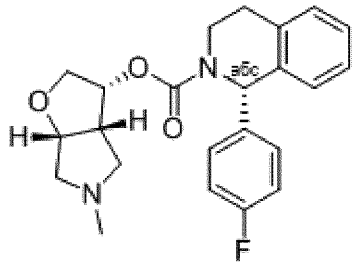
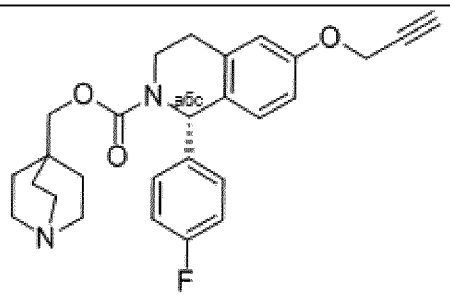
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2043 |
|  | Соединение 2044 |
|  | Соединение 2045 |
|  | Соединение 2046 |
|  | Соединение 2047 |
|  | Соединение 2048 |

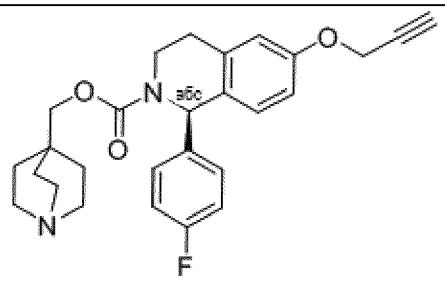
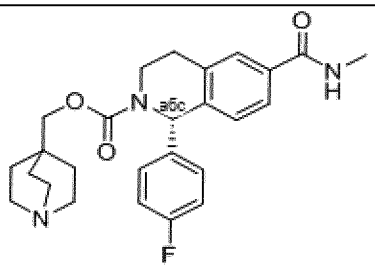
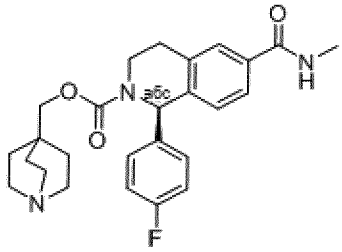
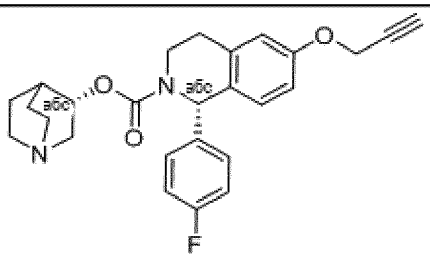
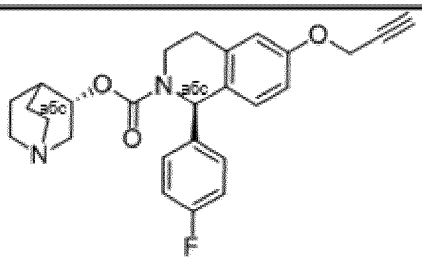
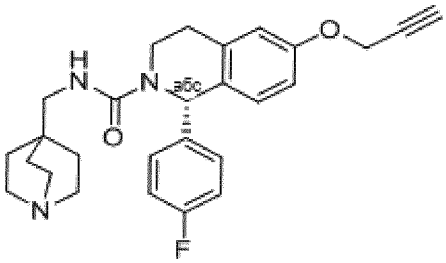
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2049 |
|  | Соединение 2050 |
|  | Соединение 2051 |
|  | Соединение 2052 |
|  | Соединение 2053 |
|  | Соединение 2054 |

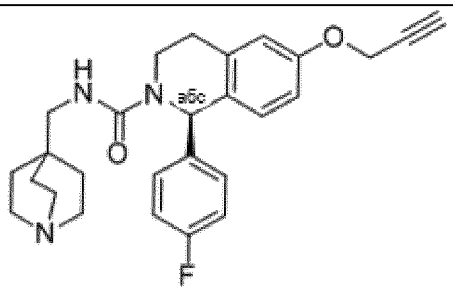
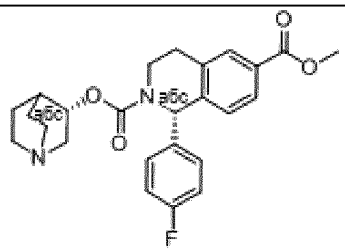
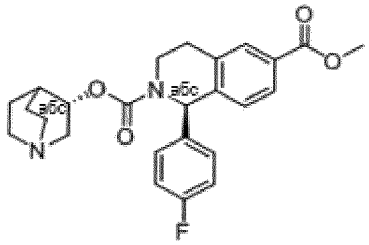
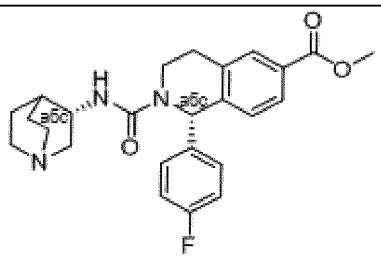
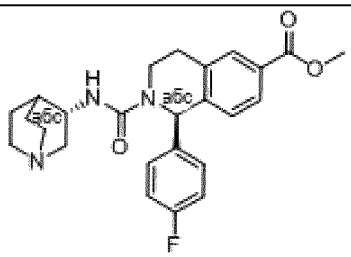
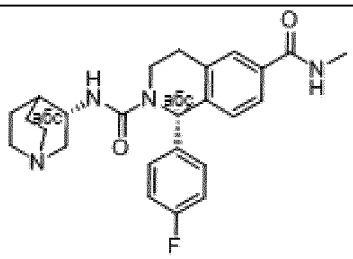
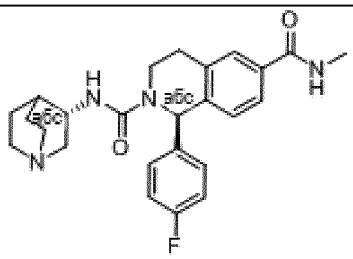
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2055 |
|  | Соединение 2056 |
|  | Соединение 2057 |
|  | Соединение 2058 |
|  | Соединение 2059 |
|  | Соединение 2060 |

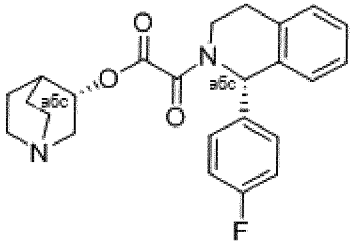
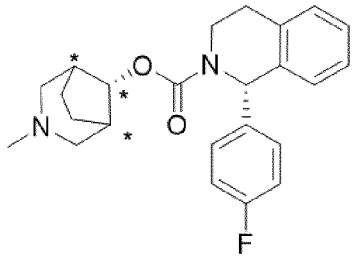
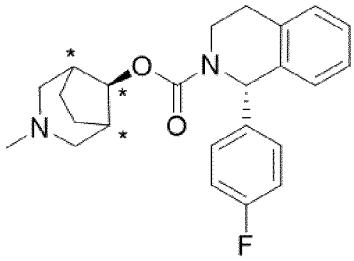
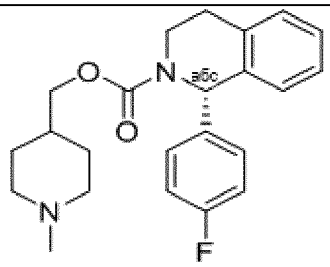
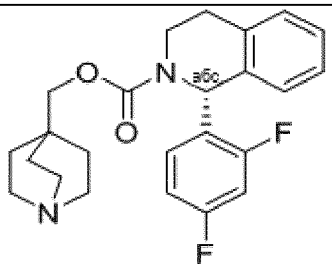
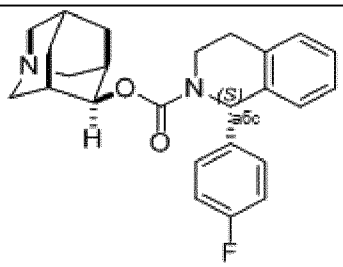
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2061 |
|  | Соединение 2062 |
|  | Соединение 2063 |
|  | Соединение 2064 |
|  | Соединение 2065 |
|  | Соединение 2066 |

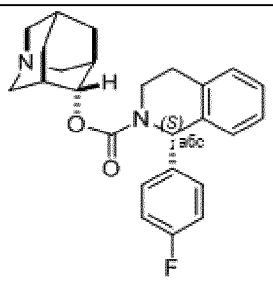
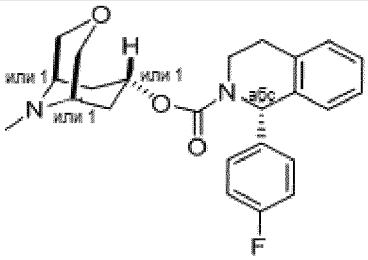
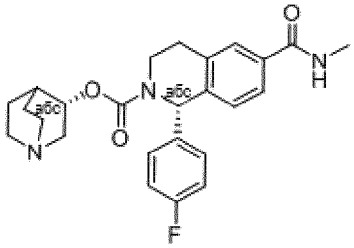
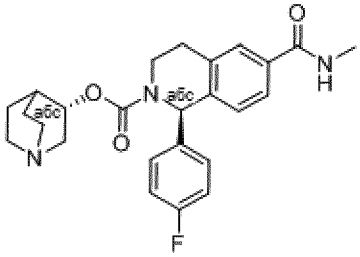
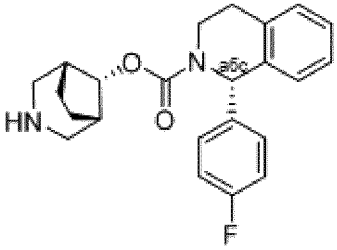
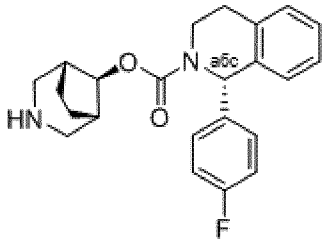
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2067 |
|  | Соединение 2068 |
|  | Соединение 2069 |
|  | Соединение 2070 |
|  | Соединение 2071 |
|  | Соединение 2072 |

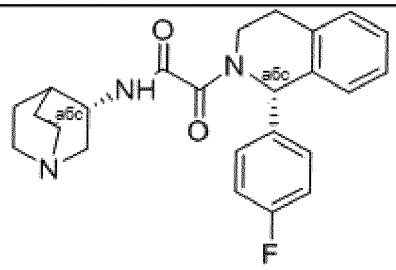
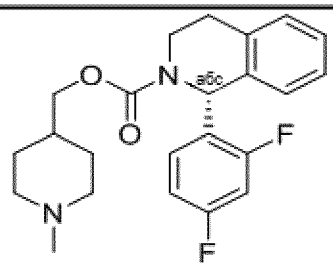
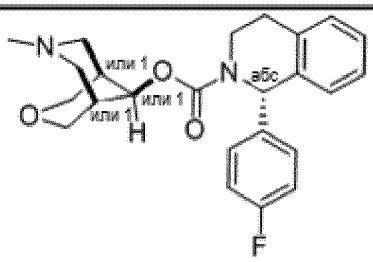
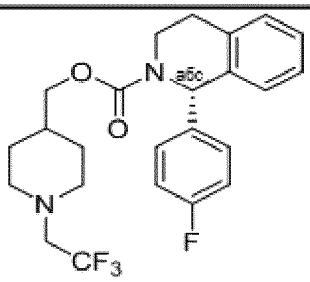
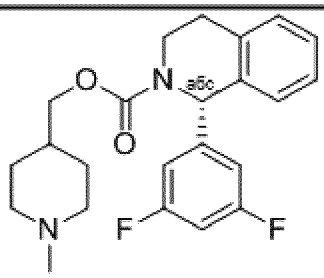
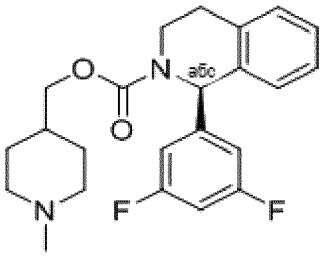
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2073 |
|  | Соединение 2074 |
|  | Соединение 2075 |
|  | Соединение 2076 |
|  | Соединение 2077 |
|  | Соединение 2078 |

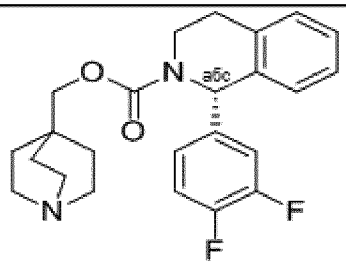
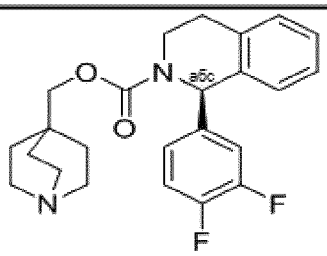
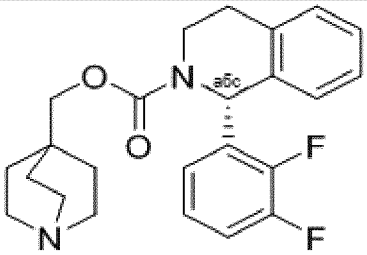
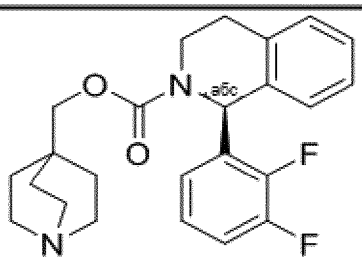
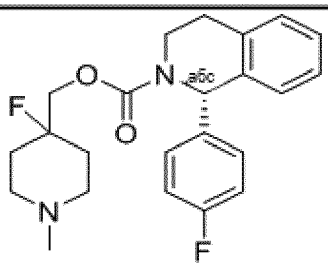
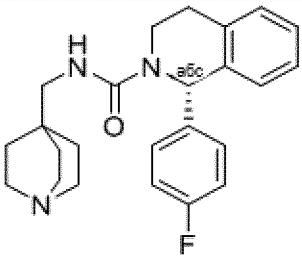
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2079 |
|  | Соединение 2080 |
|  | Соединение 2081 |
|  | Соединение 2082 |
|  | Соединение 2083 |
|  | Соединение 2084 |

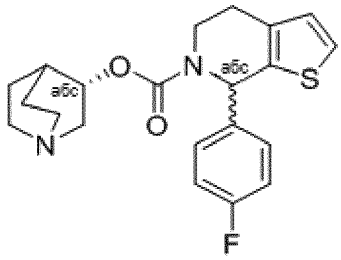
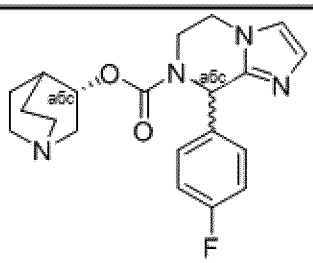
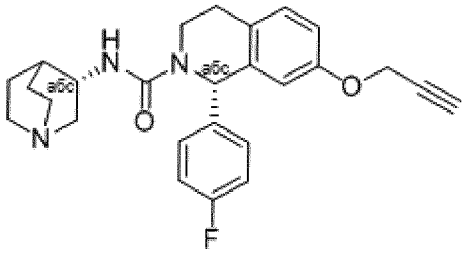
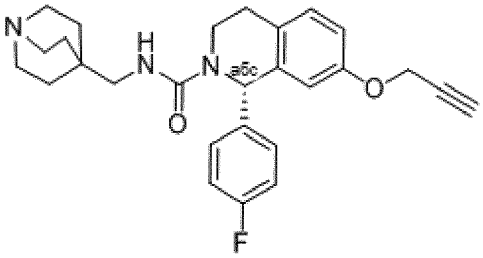
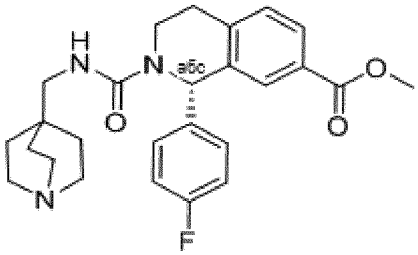
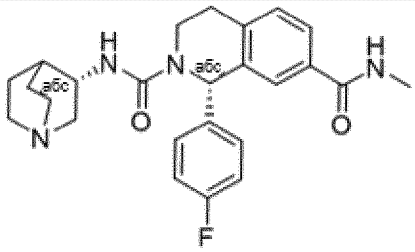
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2085 |
|  | Соединение 2086 |
|  | Соединение 2087 |
|  | Соединение 2088 |
|  | Соединение 2089 |
|  | Соединение 2090 |
|  | Соединение 2091 |

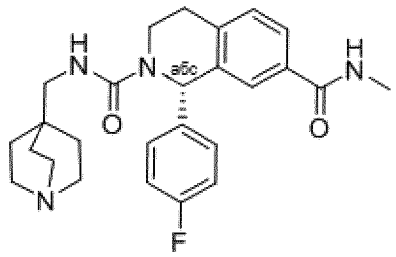
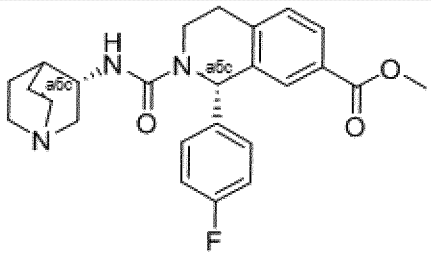
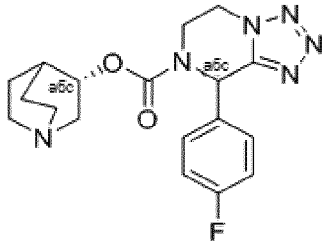
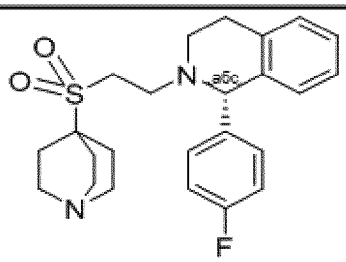
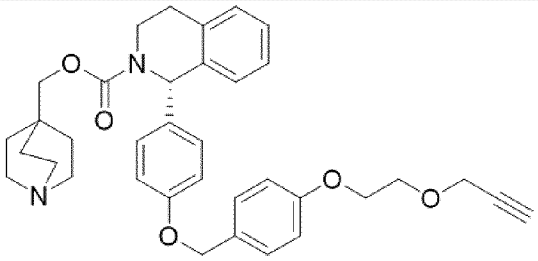
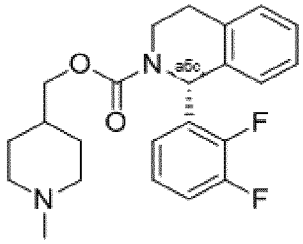
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2092 |
|  | Соединение 2093 |
|  | Соединение 2094 |
|  | Соединение 2095 |
|  | Соединение 2096 |
|  | Соединение 2097 |

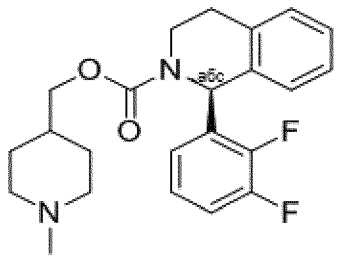
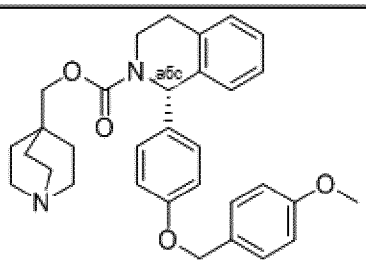
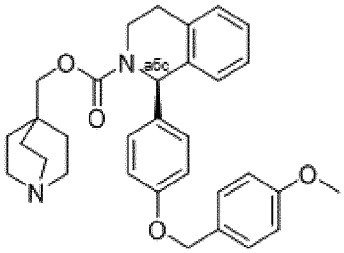
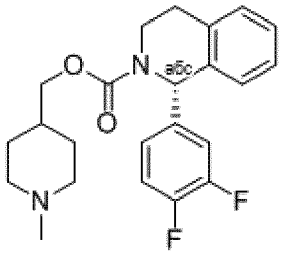
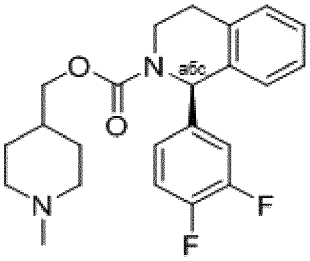
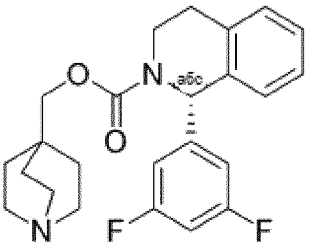
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2098 |
|  | Соединение 2099 |
|  | Соединение 2100 |
|  | Соединение 2101 |
|  | Соединение 2102 |
|  | Соединение 2103 |

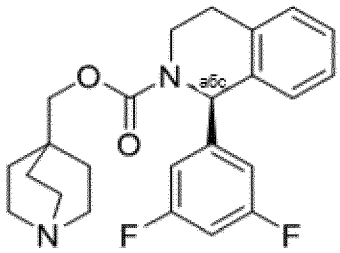
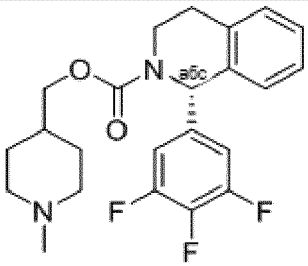
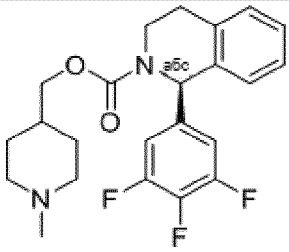
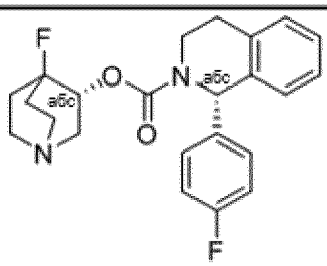
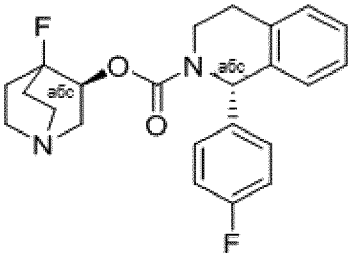
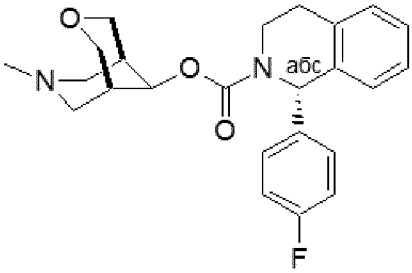
| | | |
|---|---|---|
| |  | Соединение 2104 |
| |  | Соединение 2105 |
| |  | Соединение 2106 |
| |  | Соединение 2107 |
| |  | Соединение 2108 |
| |  | Соединение 2109 |

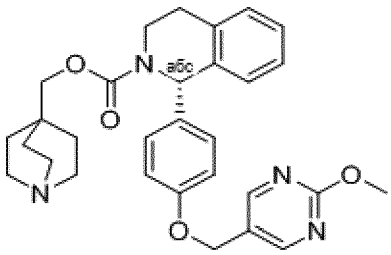
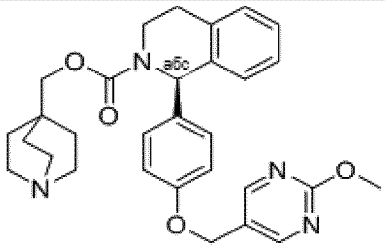
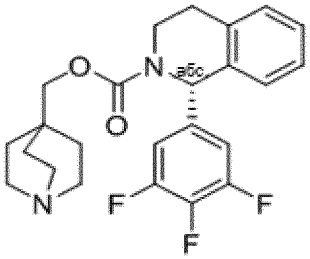
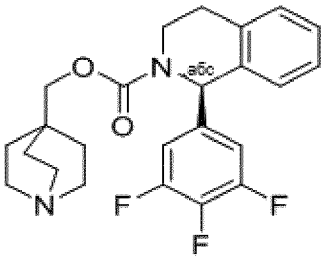
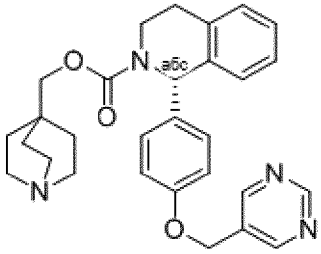
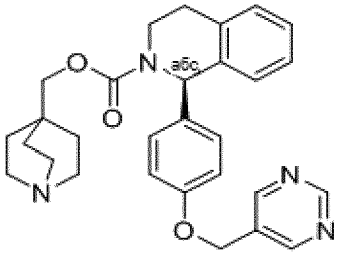
| | | |
|---|---|---|
| |  | Соединение 2110 |
| |  | Соединение 2111 |
| |  | Соединение 2112 |
| |  | Соединение 2113 |
| |  | Соединение 2114 |
| |  | Соединение 2178 |

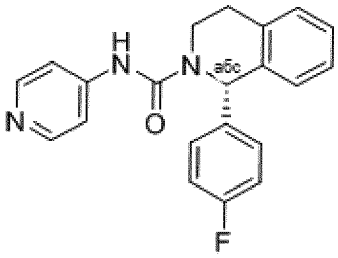
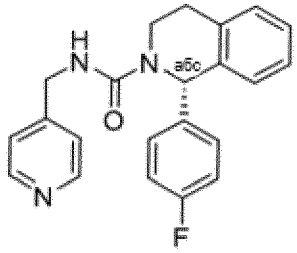
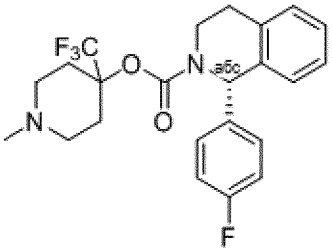
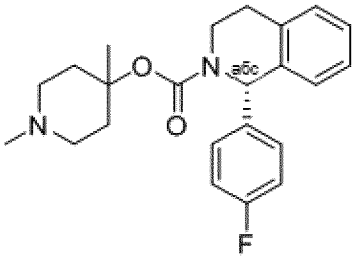
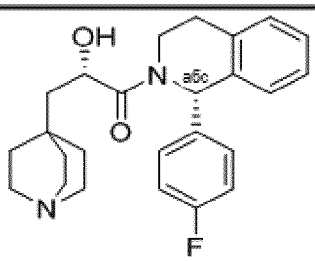
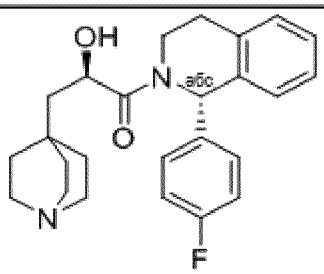
| | | |
|---|---|---|
| |  | Соединение 2122 |
| |  | Соединение 2123 |
| |  | Соединение 2115 |
| |  | Соединение 2192 |
| |  | Соединение 2117 |
| |  | Соединение 2118 |

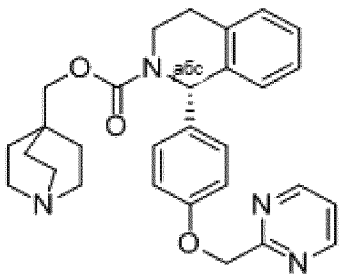
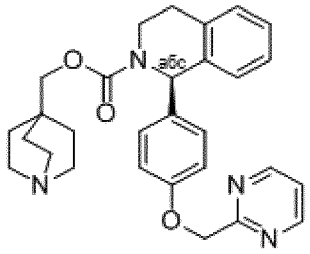
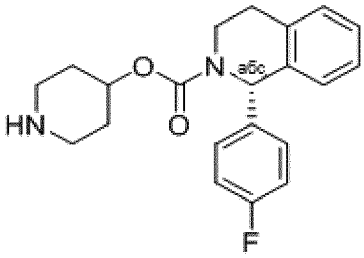
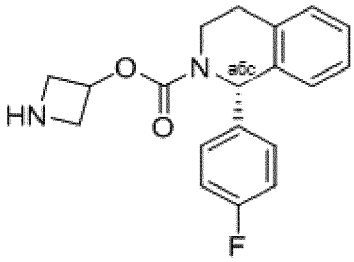
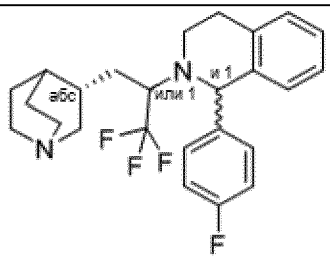
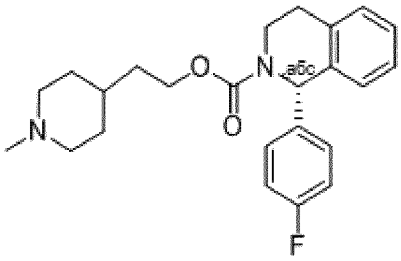
| | | |
|---|---|---|
| |  | Соединение 2119 |
| |  | Соединение 2116 |
| |  | Соединение 2124 |
| |  | Соединение 2131 |
| |  | Соединение 2125 |
| |  | Соединение 2134 |

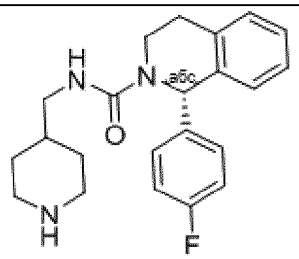
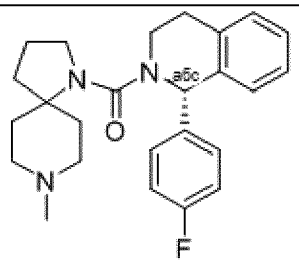
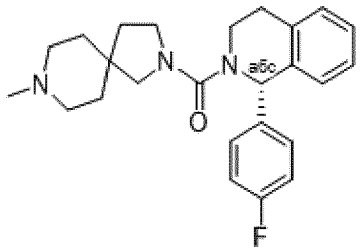
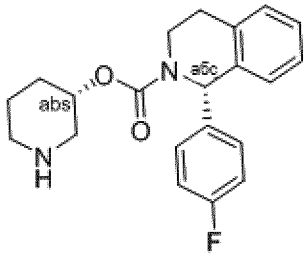
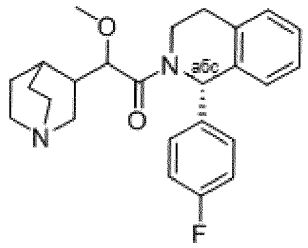
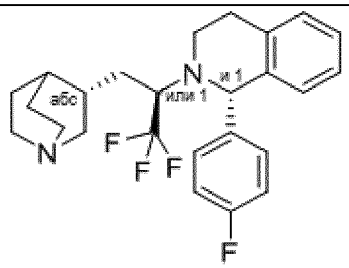
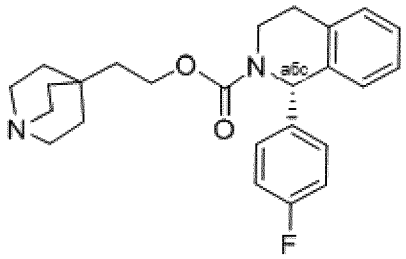
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2135 |
|  | Соединение 2136 |
|  | Соединение 2137 |
|  | Соединение 2138 |
|  | Соединение 2139 |
|  | Соединение 2140 |

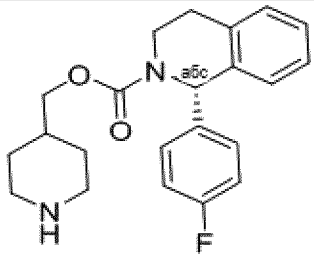
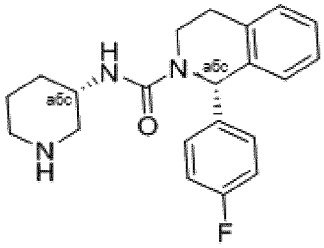
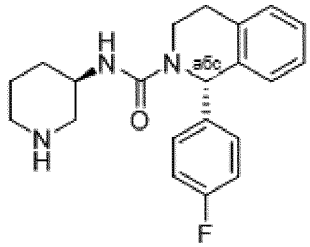
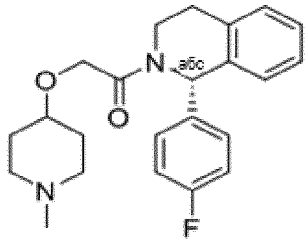
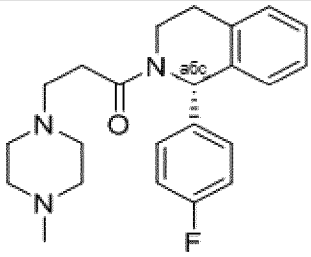
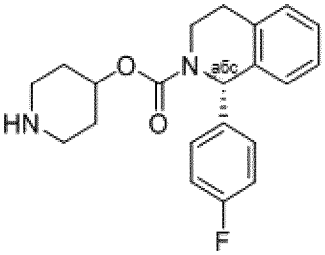
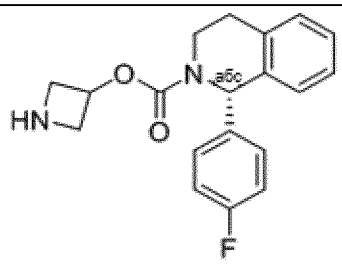
| | | |
|---|---|---|
| |  | Соединение 2141 |
| |  | Соединение 2142 |
| |  | Соединение 2143 |
| |  | Соединение 2126 |
| |  | Соединение 2127 |
| |  | Соединение 2144 |

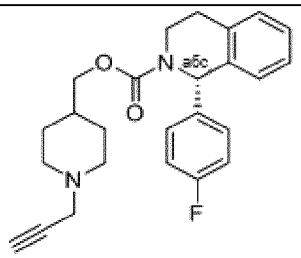
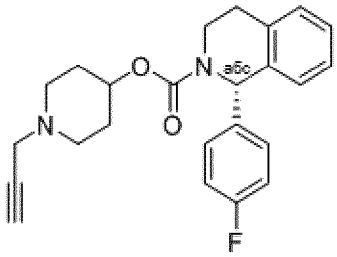
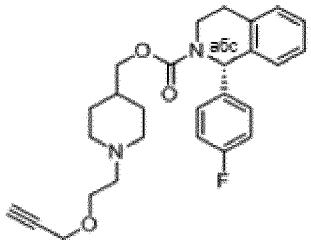
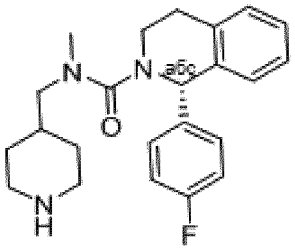
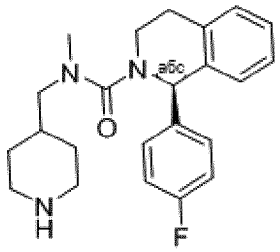
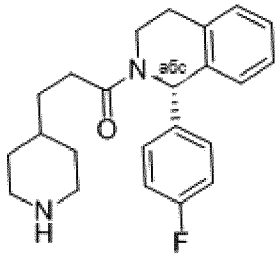
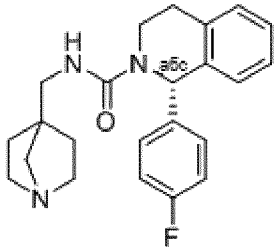
| | | |
|---|---|---|
| |  | Соединение 2145 |
| |  | Соединение 2146 |
| |  | Соединение 2147 |
| |  | Соединение 2148 |
| |  | Соединение 2149 |
| |  | Соединение 2150 |

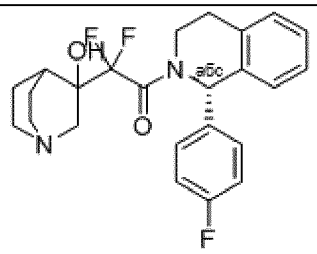
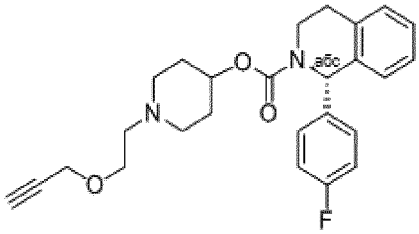
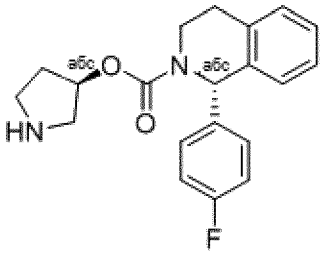
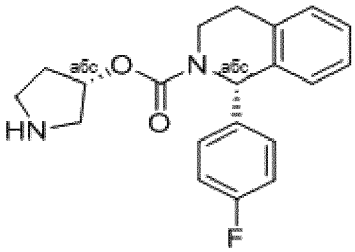
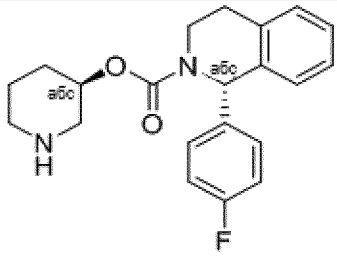
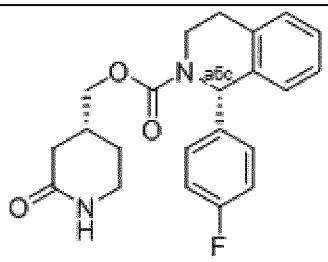
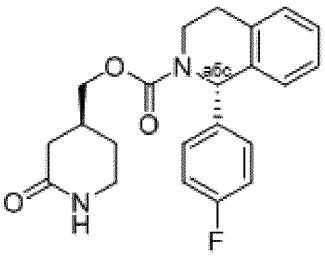
| | | |
|---|---|---|
| |  | Соединение 2151 |
| |  | Соединение 2152 |
| |  | Соединение 2128 |
| |  | Соединение 2129 |
| |  | Соединение 2153 |
| |  | Соединение 2154 |

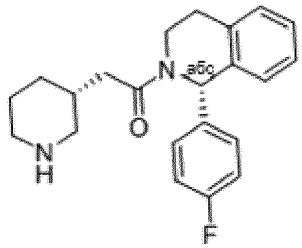
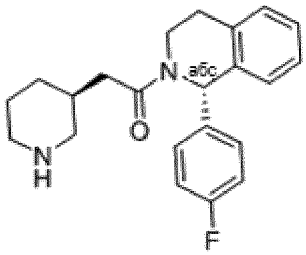
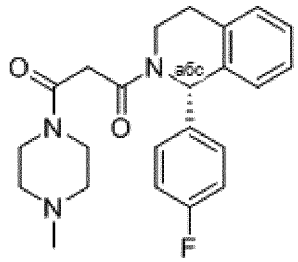
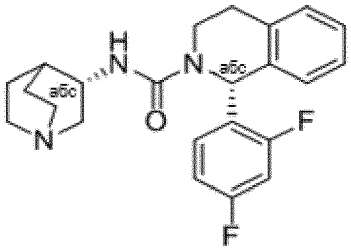
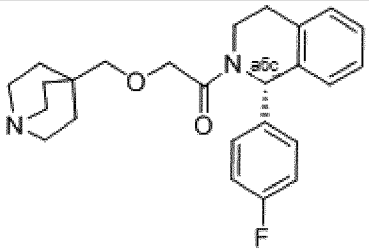
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2155 |
|  | Соединение 2156 |
|  | Соединение 2161 |
|  | Соединение 2162 |
|  | Соединение 2133 |
|  | Соединение 2163 |

| | |
|---|---|
|  | Соединение 2165 |
|  | Соединение 2120 |
|  | Соединение 2121 |
|  | Соединение 2168 |
|  | Соединение 2175 |
|  | Соединение 2132 |
|  | Соединение 2130 |

| | |
|---|---|
|  | Соединение 2170 |
|  | Соединение 2171 |
|  | Соединение 2172 |
|  | Соединение 2173 |
|  | Соединение 2174 |
|  | Соединение 2176 |
|  | Соединение 2177 |

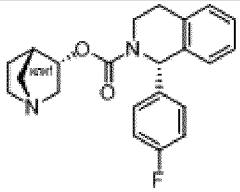
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2194 |
|  | Соединение 2195 |
|  | Соединение 2196 |
|  | Соединение 2182 |
|  | Соединение 2183 |
|  | Соединение 2184 |
|  | Соединение 2193 |

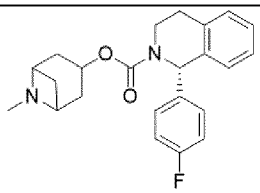
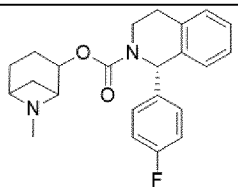
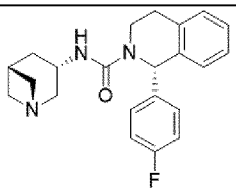
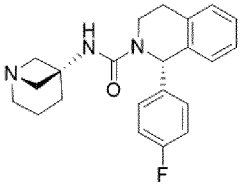
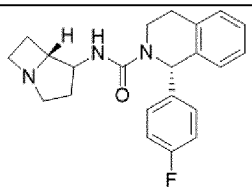
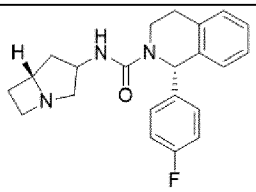
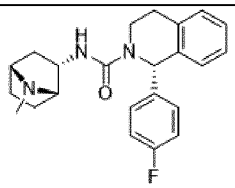
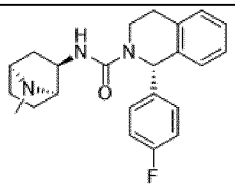
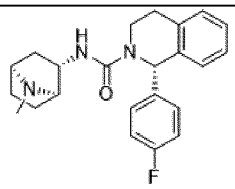
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2198 |
|  | Соединение 2197 |
|  | Соединение 2179 |
|  | Соединение 2180 |
|  | Соединение 2181 |
|  | Соединение 2185 |
|  | Соединение 2186 |

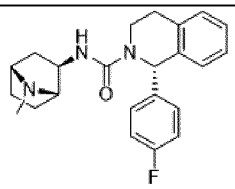
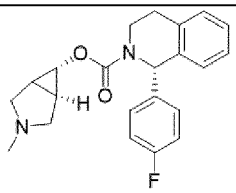
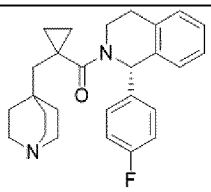
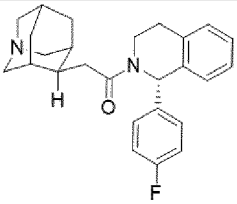
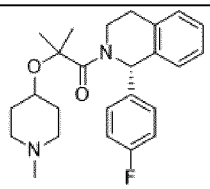
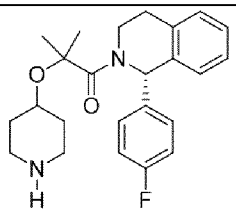
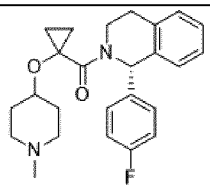
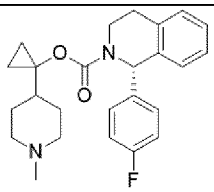
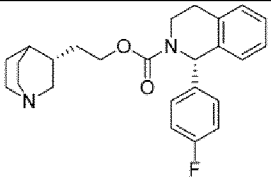
| | |
|---|---|
|  | Соединение 2187 |
|  | Соединение 2188 |
|  | Соединение 2189 |
|  | Соединение 2191 |
|  | Соединение 2190 |

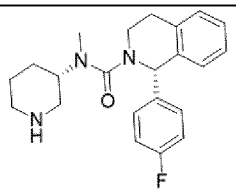
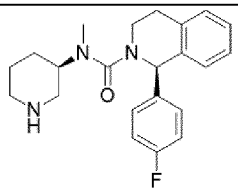
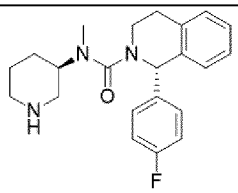
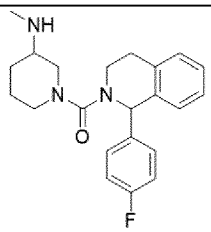
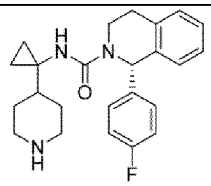
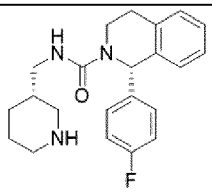
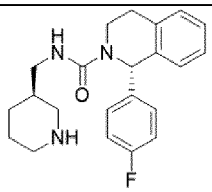
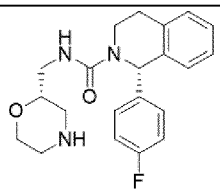
[32] Другие предусмотренные соединения включают соединения, перечисленные в таблице B, или их фармацевтически приемлемые соли:

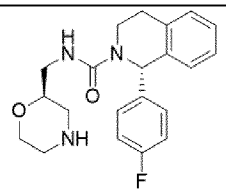
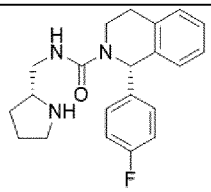
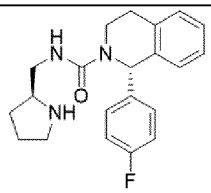
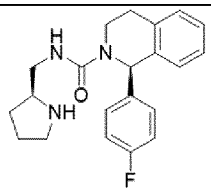
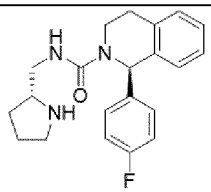
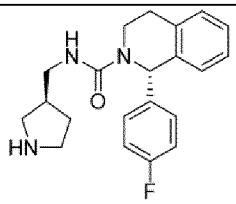
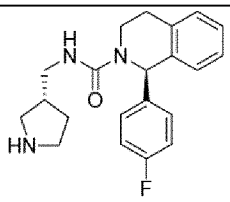
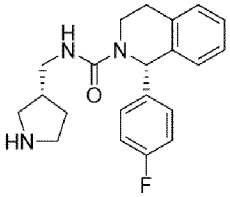
Таблица B

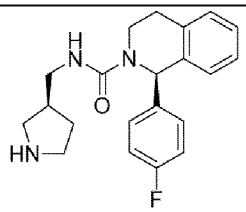
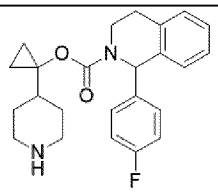
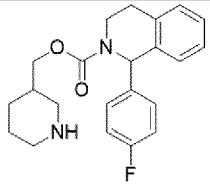
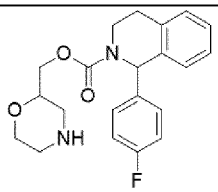
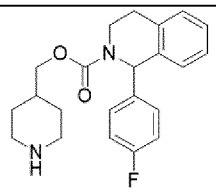
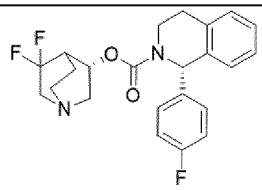
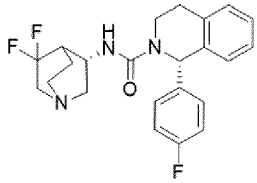
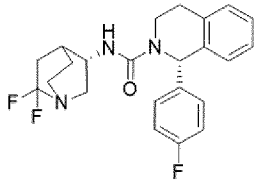
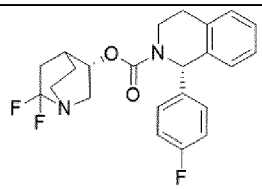
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2202 |

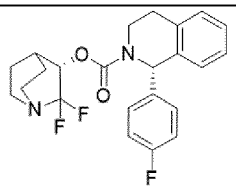
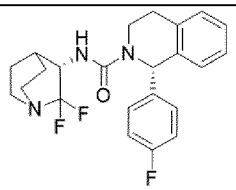
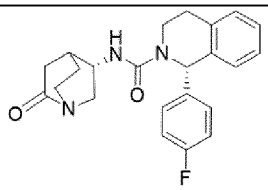
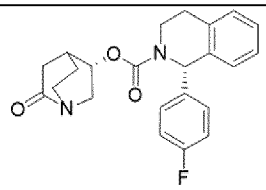
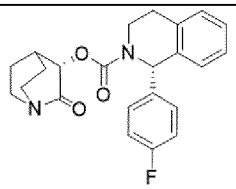
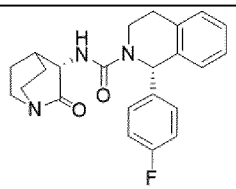
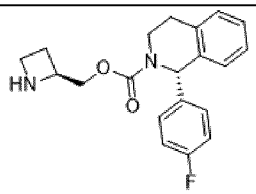
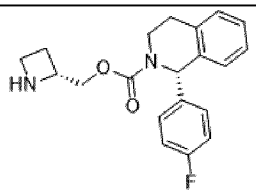
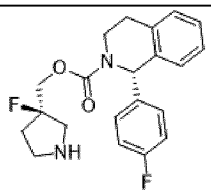
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2560 |
|  | Соединение 2561 |
|  | Соединение 2562 |
|  | Соединение 2563 |
|  | Соединение 2564 |
|  | Соединение 2565 |
|  | Соединение 2224 |
|  | Соединение 2225 |
|  | Соединение 2226 |

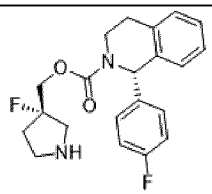
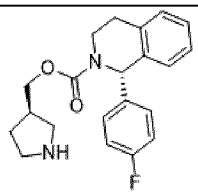
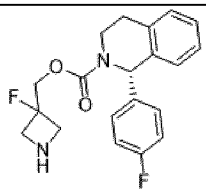
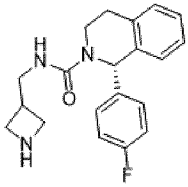
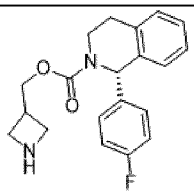
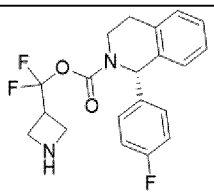
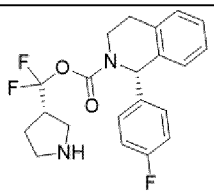
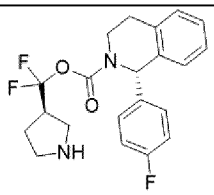
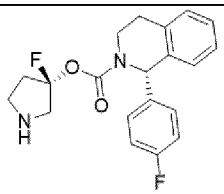
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2227 |
|  | Соединение 2566 |
|  | Соединение 2567 |
|  | Соединение 2568 |
|  | Соединение 2228 |
|  | Соединение 2229 |
|  | Соединение 2247 |
|  | Соединение 2215 |
|  | Соединение 2206 |

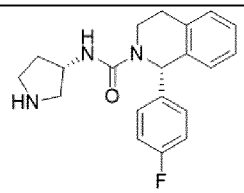
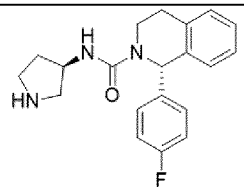
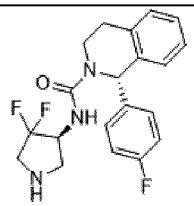
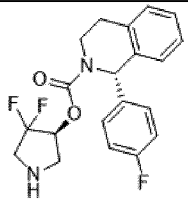
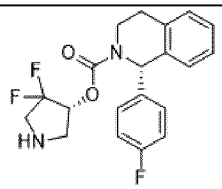
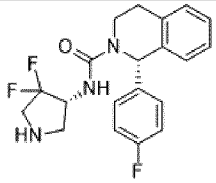
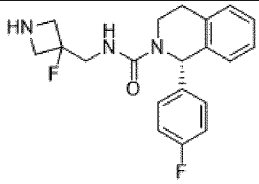
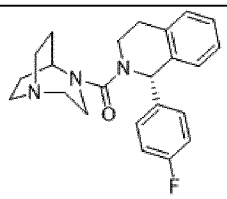
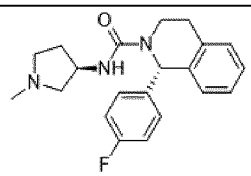
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2211 |
|  | Соединение 2212 |
|  | Соединение 2213 |
|  | Соединение 2214 |
|  | Соединение 2208 |
|  | Соединение 2220 |
|  | Соединение 2221 |
|  | Соединение 2209 |

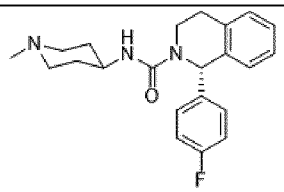
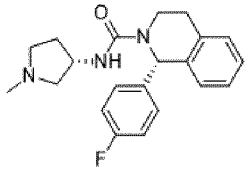
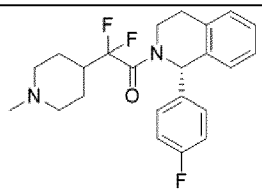
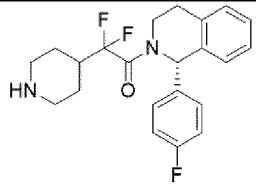
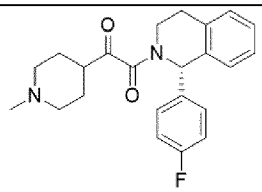
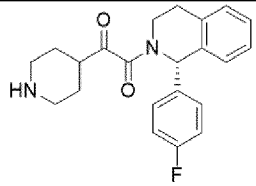
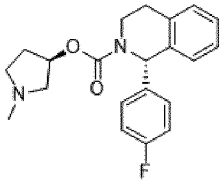
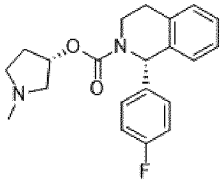
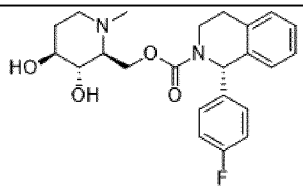
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2210 |
|  | Соединение 2216 |
|  | Соединение 2217 |
|  | Соединение 2218 |
|  | Соединение 2219 |
|  | Соединение 2232 |
|  | Соединение 2233 |
|  | Соединение 2234 |

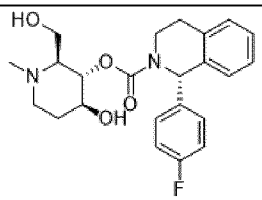
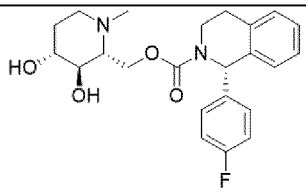
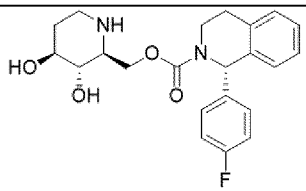
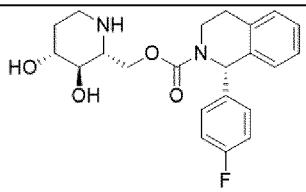
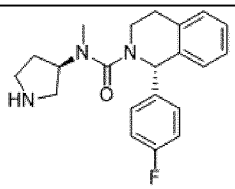
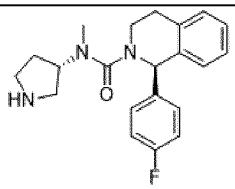
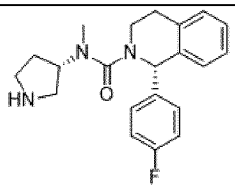
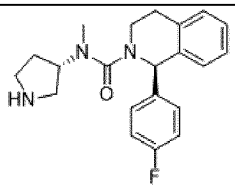
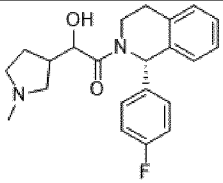
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2235 |
|  | Соединение 2500 |
|  | Соединение 2501 |
|  | Соединение 2502 |
|  | Соединение 2503 |
|  | Соединение 2504 |
|  | Соединение 2505 |
|  | Соединение 2506 |
|  | Соединение 2507 |

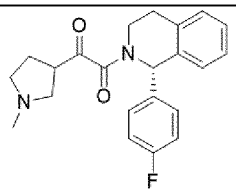
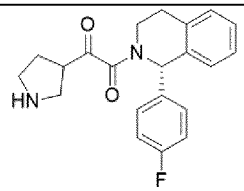
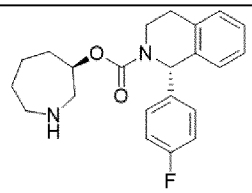
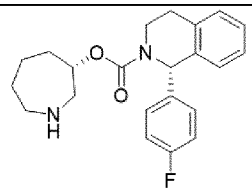
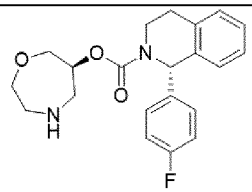
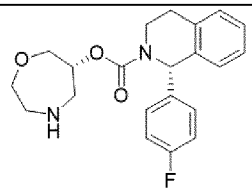
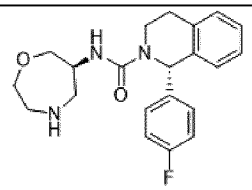
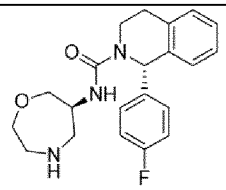
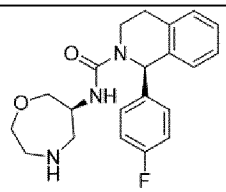
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2508 |
|  | Соединение 2509 |
|  | Соединение 2510 |
|  | Соединение 2511 |
|  | Соединение 2512 |
|  | Соединение 2513 |
|  | Соединение 2239 |
|  | Соединение 2240 |
|  | Соединение 2255 |

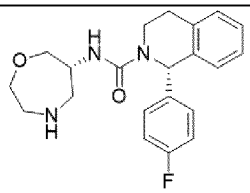
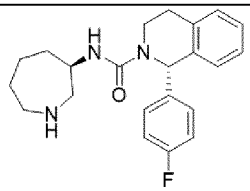
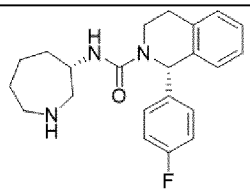
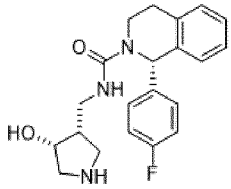
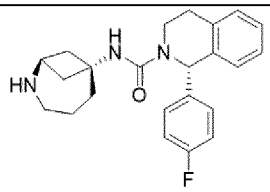
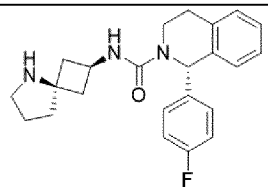
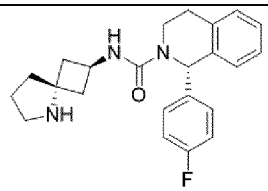
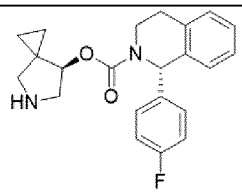
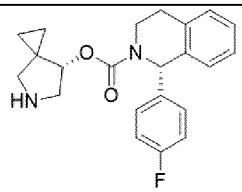
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2256 |
|  | Соединение 2230 |
|  | Соединение 2258 |
|  | Соединение 2257 |
|  | Соединение 2246 |
|  | Соединение 2514 |
|  | Соединение 2515 |
|  | Соединение 2516 |
|  | Соединение 2517 |

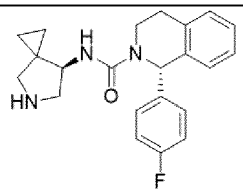
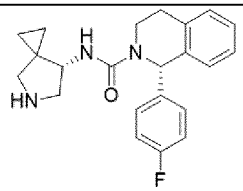
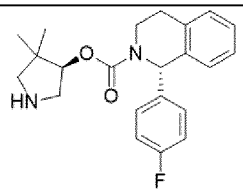
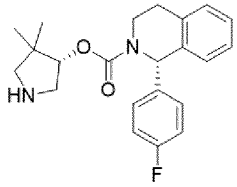
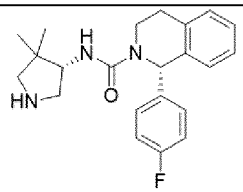
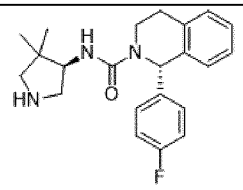
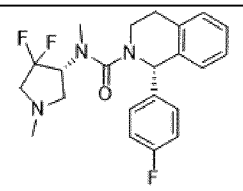
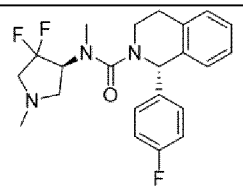
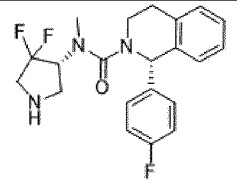
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2222 |
|  | Соединение 2223 |
|  | Соединение 2243 |
|  | Соединение 2241 |
|  | Соединение 2242 |
|  | Соединение 2244 |
|  | Соединение 2231 |
|  | Соединение 2252 |
|  | Соединение 2245 |

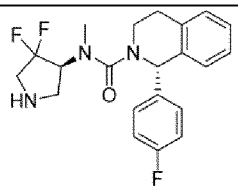
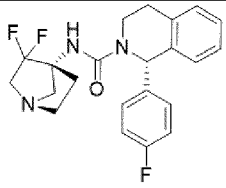
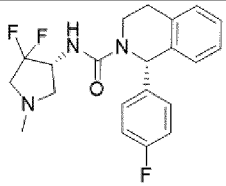
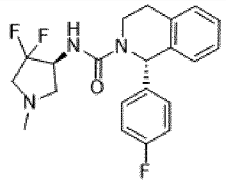
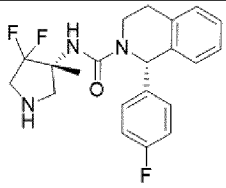
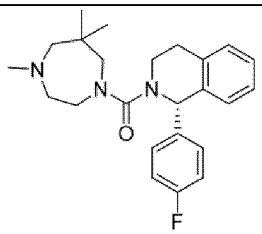
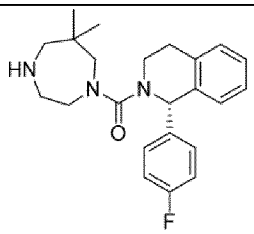
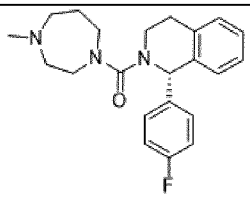
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2238 |
|  | Соединение 2237 |
|  | Соединение 2518 |
|  | Соединение 2519 |
|  | Соединение 2520 |
|  | Соединение 2521 |
|  | Соединение 2250 |
|  | Соединение 2251 |
|  | Соединение 2304 |

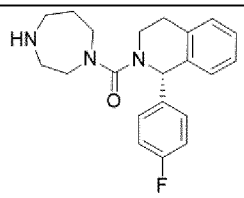
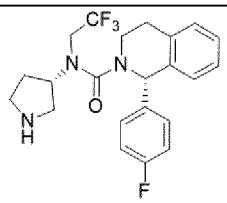
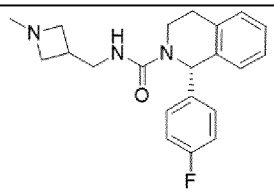
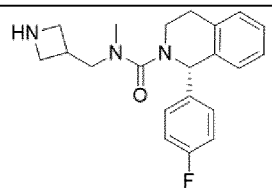
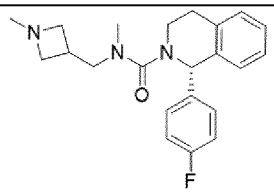
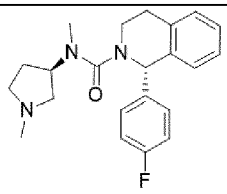
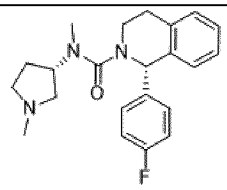
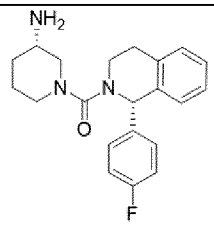
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2305 |
|  | Соединение 2289 |
|  | Соединение 2522 |
|  | Соединение 2523 |
|  | Соединение 2253 |
|  | Соединение 2254 |
|  | Соединение 2248 |
|  | Соединение 2249 |
|  | Соединение 2267 |

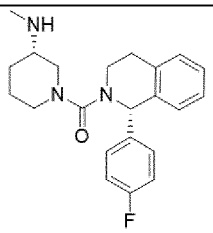
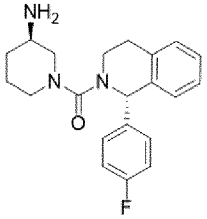
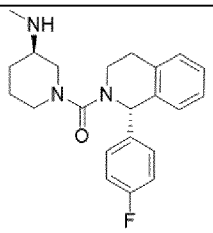
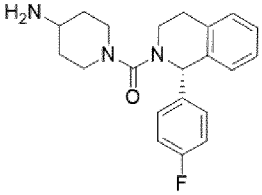
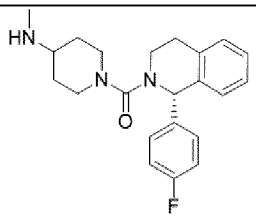
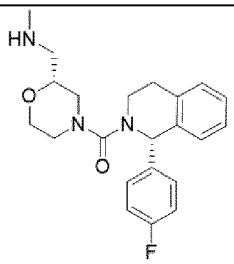
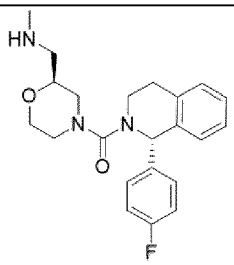
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2274 |
|  | Соединение 2524 |
|  | Соединение 2525 |
|  | Соединение 2526 |
|  | Соединение 2263 |
|  | Соединение 2260 |
|  | Соединение 2275 |
|  | Соединение 2276 |
|  | Соединение 2278 |

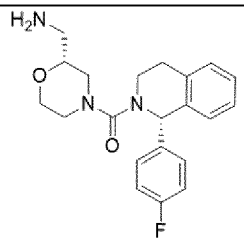
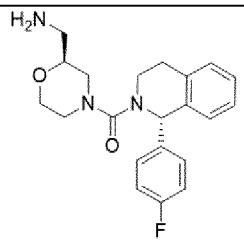
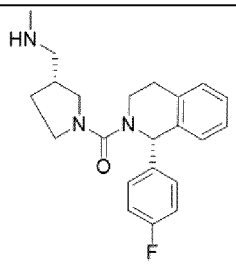
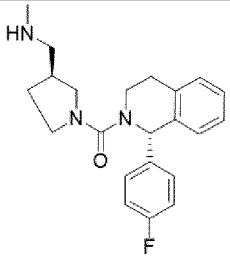
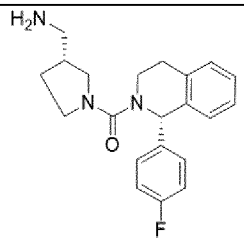
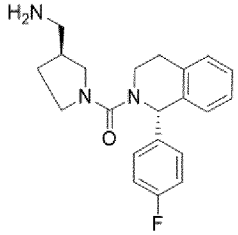
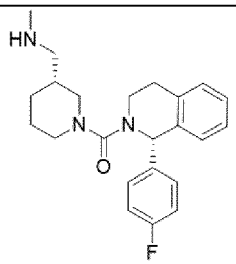
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2277 |
|  | Соединение 2527 |
|  | Соединение 2528 |
|  | Соединение 2308 |
|  | Соединение 2529 |
|  | Соединение 2530 |
|  | Соединение 2531 |
|  | Соединение 2309 |
|  | Соединение 2310 |

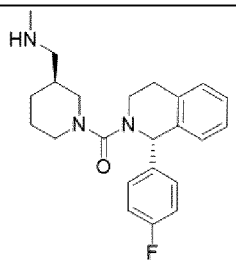
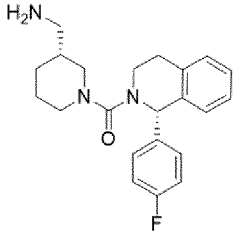
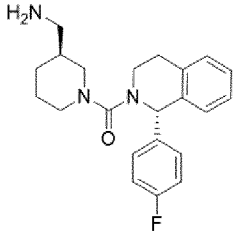
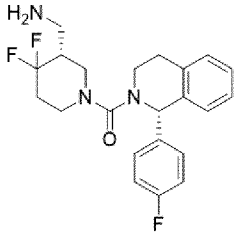
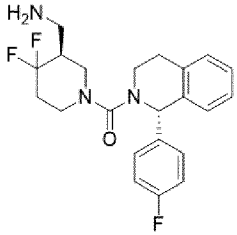
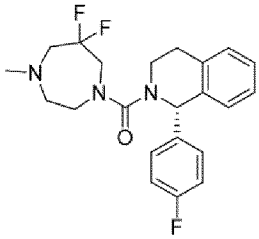
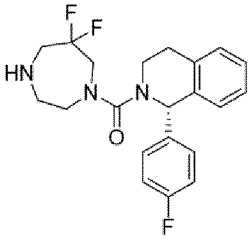
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2280 |
|  | Соединение 2281 |
|  | Соединение 2291 |
|  | Соединение 2292 |
|  | Соединение 2273 |
|  | Соединение 2268 |
|  | Соединение 2298 |
|  | Соединение 2299 |
|  | Соединение 2296 |

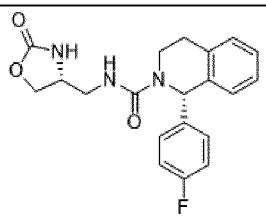
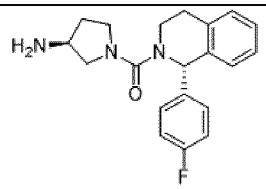
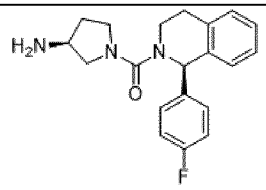
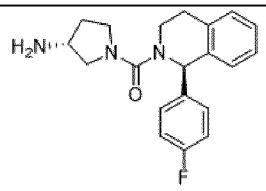
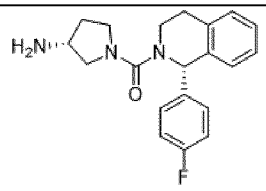
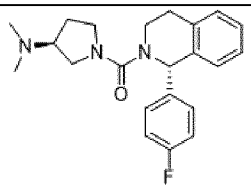
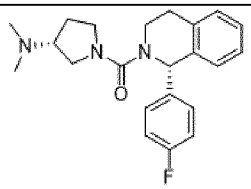
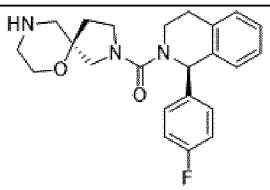
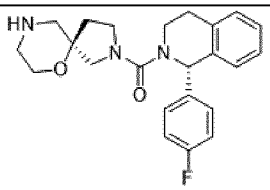
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2297 |
|  | Соединение 2532 |
|  | Соединение 2293 |
|  | Соединение 2294 |
|  | Соединение 2533 |
|  | Соединение 2534 |
|  | Соединение 2535 |
|  | Соединение 2269 |

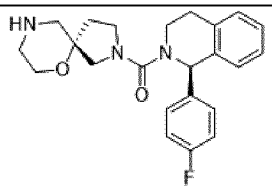
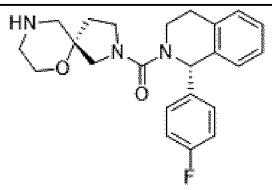
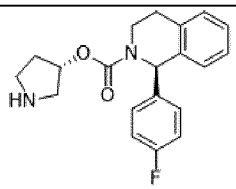
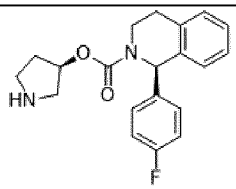
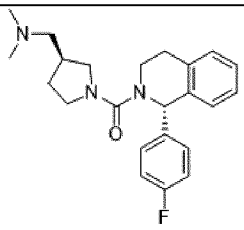
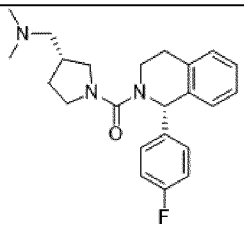
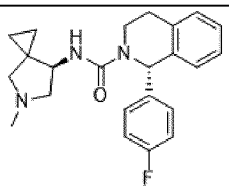
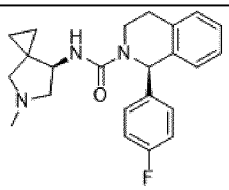
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2264 |
|  | Соединение 2536 |
|  | Соединение 2282 |
|  | Соединение 2283 |
|  | Соединение 2537 |
|  | Соединение 2265 |
|  | Соединение 2270 |
|  | Соединение 2538 |

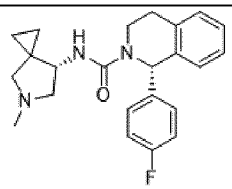
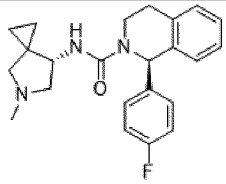
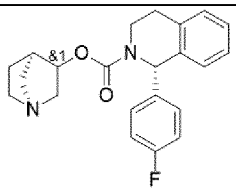
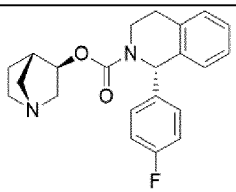
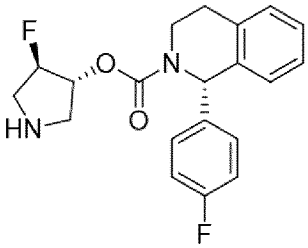
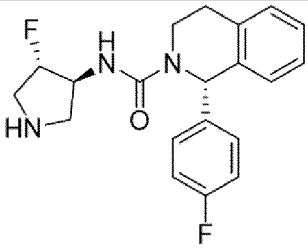
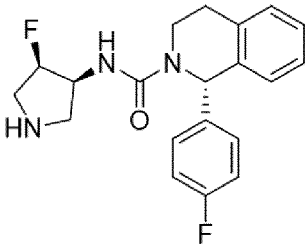
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2539 |
|  | Соединение 2540 |
|  | Соединение 2541 |
|  | Соединение 2542 |
|  | Соединение 2543 |
|  | Соединение 2306 |
|  | Соединение 2307 |

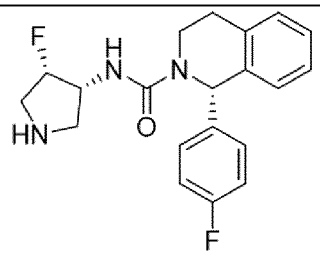
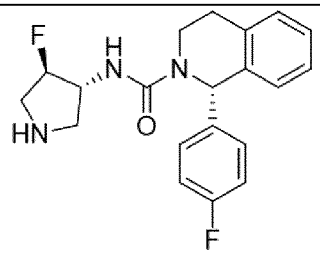
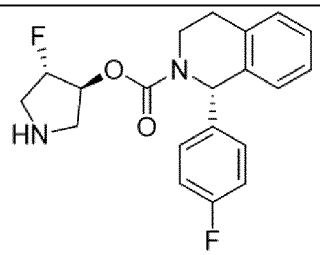
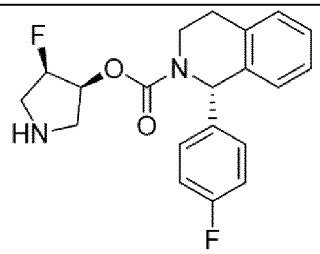
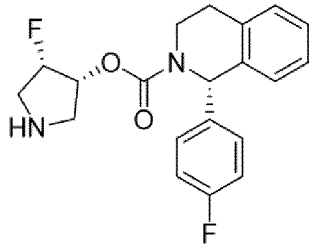
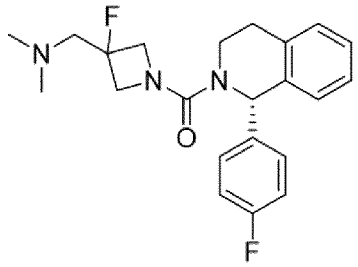
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2302 |
|  | Соединение 2303 |
|  | Соединение 2544 |
|  | Соединение 2545 |
|  | Соединение 2288 |
|  | Соединение 2279 |
|  | Соединение 2546 |

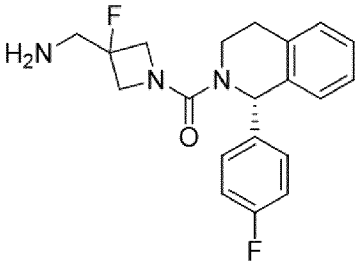
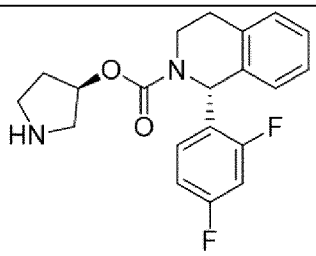
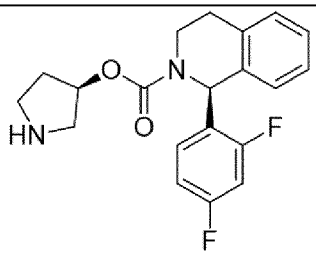
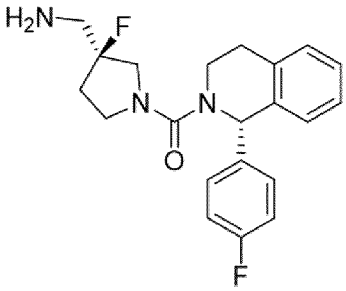
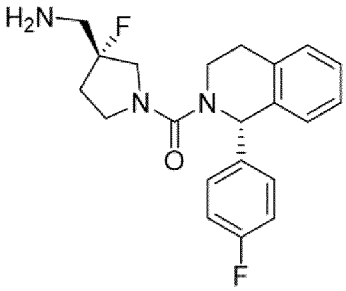
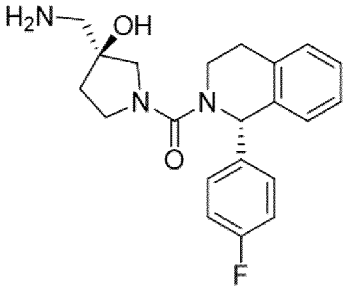
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2547 |
|  | Соединение 2548 |
|  | Соединение 2549 |
|  | Соединение 2550 |
|  | Соединение 2551 |
|  | Соединение 2261 |
|  | Соединение 2262 |

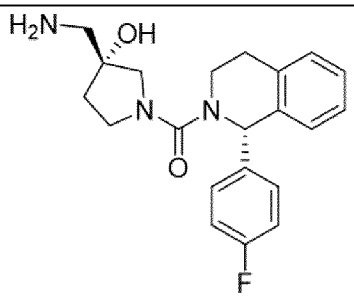
| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2259 |
|  | Соединение 2284 |
|  | Соединение 2285 |
|  | Соединение 2286 |
|  | Соединение 2287 |
|  | Соединение 2311 |
|  | Соединение 2312 |
|  | Соединение 2323 |
|  | Соединение 2324 |

| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2325 |
|  | Соединение 2326 |
|  | Соединение 2272 |
|  | Соединение 2266 |
|  | Соединение 2313 |
|  | Соединение 2314 |
|  | Соединение 2315 |
|  | Соединение 2316 |

| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2317 |
|  | Соединение 2318 |
|  | Соединение 2203 |
|  | Соединение 2204 |
|  | Соединение 2349 |
|  | Соединение 2351 |
|  | Соединение 2352 |

| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2353 |
|  | Соединение 2360 |
|  | Соединение 2361 |
|  | Соединение 2362 |
|  | Соединение 2363 |
|  | Соединение 2364 |

| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2367 |
|  | Соединение 2368 |
|  | Соединение 2369 |
|  | Соединение 2370 |
|  | Соединение 2371 |
|  | Соединение 2372 |

| Структура | № соединения |
|---|---|
|  | Соединение 2373 |

[33] В данном контексте термин «алкил» относится к неразветвленным и разветвленным насыщенным углеводородным группам, содержащим от одного до тридцати атомов углерода, например, от одного до двадцати атомов углерода или от одного до десяти атомов углерода. Термин $C_n$ означает, что алкильная группа содержит «n» атомов углерода. Например, $C_4$ алкил относится к алкильной группе, которая содержит 4 атома углерода. $C_1$-$C_6$ алкил относится к алкильной группе, содержащей такое количество атомов углерода, которое охватывает весь диапазон (например, от 1 до 6 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 1-6, 2-6, 1-5, 3-6, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 атомов углерода). Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил-(2-метилпропил), трет-бутил-(1,1-диметилэтил) и 3-метилпентил. Если не указано иное, алкильная группа может представлять собой незамещенную алкильную группу или замещенную алкильную группу.

[34] Термин «алкилен» в данном контексте относится к алкильной группе, имеющей заместитель. Например, алкиленовая группа может представлять собой $-CH_2CH_2-$ или $-CH_2-$. Термин $C_n$ означает, что алкиленовая группа содержит «n» атомов углерода. Например, $C_{1-6}$ алкилен относится к алкиленовой группе, имеющей такое количество атомов углерода, которое охватывает весь диапазон, а также все подгруппы, как описано ранее для «алкильных» групп. Если не указано иное, алкиленовая группа может представлять собой незамещенную алкиленовую группу или замещенную алкиленовую группу.

[35] В данном контексте термин «алкокси» или «алкоксил» относится к группе «-О-алкил». Алкокси или алкоксильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[36] В данном контексте термин «галоген» относится к атому, выбранному из 17 группы периодической таблицы, например, к фтору, хлору, брому или йоду. Фрагменты, описанные в данном документе, могут быть замещены группой галогена. Например, галоген-замещенный арильный фрагмент может представлять собой, например, фторфенильный фрагмент.

[37] В данном контексте термин «циклоалкил» относится к алифатической циклической углеводородной группе, содержащей от четырех до десяти атомов углерода (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 атомов углерода). Термин $C_n$ означает, что циклоалкильная группа содержит «n» атомов углерода. Например, $C_5$ циклоалкил относится к циклоалкильной группе, которая содержит 5 атомов углерода в кольце. $C_6$-$C_{10}$ циклоалкил относится к циклоалкильным группам, содержащим такое количество атомов углерода,

которое охватывает весь диапазон (например, от 6 до 10 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 6-7, 6-8, 7-8, 6-9, 6, 7, 8, 9 и 10 атомов углерода). Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Если не указано иное, циклоалкильная группа может представлять собой незамещенную циклоалкильную группу или замещенную циклоалкильную группу. Циклоалкильные группы, описанные в данном документе, могут быть изолированными или конденсированными с другой циклоалкильной группой, гетероциклоалкильной группой, арильной группой и/или гетероарильной группой. Если циклоалкильная группа конденсирована с другой циклоалкильной группой, то каждая циклоалкильная группа может содержать от трех до десяти атомов углерода, если не указано иное. Если не указано иное, циклоалкильная группа может быть незамещенной или замещенной.

[38] В данном контексте термин «гетероцикл» имеет такое же значение, как циклоалкил, за исключением того, что кольцо содержит от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В частности, термин «гетероцикл» относится к кольцу, содержащему, в целом, от трех до десяти атомов (например, от четырех до десяти), из которых 1, 2, 3 или три атома представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Неограничивающие примеры гетероциклических групп включают азетидин, пиперидин, пиперазин, пиразолидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, дигидрофуран, морфолин, хинуклидин и т.п. Гетероциклические группы могут представлять собой насыщенные или частично ненасыщенные кольцевые системы, необязательно замещенные, например, одной-тремя группами, такими как $C_{1-6}$алкил. Гетероциклические группы, описанные в данном документе, могут быть изолированными или конденсированными с другой гетероциклической группой и/или циклоалкильной группой. В частности, гетероциклы, описанные в данном документе, могут иметь конденсированную, мостиковую или спиро-структуру. Если гетероциклическая группа конденсирована с другой гетероциклической группой, то каждая гетероциклическая группа может содержать, в целом, от трех до десяти кольцевых атомов и от одного до трех гетероатомов. Если не указано иное, гетероциклическая группа может быть незамещенной или замещенной.

[39] В данном контексте термин «арил» относится к ароматической группе, такой как фенил. Арильные группы могут быть, например, моноциклическими или полициклическими. Если не указано иное, арильная группа может быть незамещенной или замещенной одной или более и, в частности, одной группой, выбранной из, например, алкокси и алкоксиалкила. Арильные группы могут быть изолированными (например, фенил) или конденсированными с другой арильной группой (например, нафтил, антраценил), циклоалкильной группой (например, тетрагидронафтил), гетероциклоалкильной группой и/или гетероарильной группой. Иллюстративные арильные группы включают, но не ограничиваясь ими, фенил, хлорфенил, метилфенил,

метоксифенил, трифторметилфенил, нитрофенил, 2,4-метоксихлорфенил и т.п.

[40] В данном контексте термин «гетероарил» относится к моноциклическому ароматическому кольцу, содержащему, в целом, от 5 до 6 кольцевых атомов и содержащему от одного до четырех гетероатомов, выбранных из атома азота, кислорода и серы, в ароматическом кольце. Если не указано иное, гетероарильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более и, в частности, одним-четырьмя заместителями, выбранными, например, из алкокси. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваясь ими, тиенил, фурил, пиридил, пирролил, оксазолил, триазинил, триазолил, изотиазолил, изоксазолил, имидазолил, пиразинил, пиримидинил, тиазолил и тиадиазолил.

[41] В данном контексте термин «замещенная», используемый для модификации химической функциональной группы, относится к замене по меньшей мере одного водородного радикала в указанной функциональной группе на заместитель. Заместители могут включать, но не ограничиваясь ими, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил-(например, пропаргил), гетероциклоалкил, арил, гетероарил, гидроксил, окси, алкокси, гетероалкокси, сложный эфир, сложный тиоэфир, карбокси, циано, нитро, амино, амидо, ацетамид и галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). Если химическая функциональная группа содержит более одного заместителя, то заместители могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода или с двумя или более различными атомами углерода.

[42] Соединения по данному описанию могут существовать в определенных геометрических или стереоизомерных формах, имеющих один или более асимметричных атомов углерода. Данное описание предусматривает такие формы, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, их рацемические смеси и другие смеси, входящие в объем описанных соединений. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителях, таких как алкильные группы. Все такие изомеры, а также их смеси, предусмотрены для включения в данный документ.

[43] В данном контексте термин «фармацевтически приемлемое» означает, что указанное вещество, такое как соединение по данному описанию, или лекарственная форма, содержащая указанное соединение, или конкретное вспомогательное вещество являются безопасными и пригодными для введения пациенту или субъекту. Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к среде, которая не препятствует эффективности биологической активности активного ингредиента(ов) и не является токсичной для реципиента, которому ее вводят.

[44] Соединения, описанные в данном документе, могут быть в форме фармацевтически приемлемой соли. В данном контексте термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к таким солям, которые с медицинской точки зрения являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и низших животных, без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п., соразмерно с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо

известны в данной области. Например, ученые S. M. Berge et al. подробно описывают фармацевтические соли в публикации *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из соответствующих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислот представляют собой соли аминогрупп, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трифторуксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с использованием других способов, применяемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, глутаматные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, йодоводородные, 2-гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, яблочнокислые, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и т.п. Соли соединений, содержащих группу карбоновой кислоты или другую кислотную функциональную группу, могут быть получены посредством взаимодействия с соответствующим основанием. Такие соли включают, но не ограничиваясь ими, соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, соли алюминия, аммония, соли $N^+(C_{1-4}алкил)_4$ и соли органических оснований, таких как триметиламин, триэтиламин, морфолин, пиридин, пиперидин, пиколин, дициклогексиламин, N, N'-дибензилэтилендиамин, 2-гидроксиэтиламин, бис-(2-гидроксиэтил)амин, три-(2-гидроксиэтил)амин, прокаин, дибензилпиперидин, дегидроабиетиламин, N, N'-бис-дегидроабиетиламин, глюкамин, N-метилглюкамин, коллидин, хинин, хинолин, а также соли основных аминокислот, таких как лизин и аргинин. В данном изобретении предусмотрена также кватернизация любых азотсодержащих групп соединений, описанных в данном документе. Посредством кватернизации могут быть получены растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают, если это уместно, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и аминных катионов, образованные с использованем противоионов, таких как галогенид, гидроксид,

карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Фармацевтические лекарственные формы, дозы и способы введения

[45] Дополнительно предложены фармацевтические лекарственные формы, содержащие соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[46] Соединения, описанные в данном документе, можно вводить субъекту в терапевтически эффективном количестве, отдельно или в составе фармацевтически приемлемой композиции или лекарственной формы. Кроме того, предложенные соединения можно вводить целиком за один раз, несколько раз или обеспечивать по существу равномерную доставку в течение определенного периода времени. Следует также отметить, что доза соединения может варьироваться с течением времени.

[47] Конкретная схема введения для конкретного субъекта зависит, отчасти, от используемого соединения, от введенного количества соединения, от способа введения и от причины и тяжести любых побочных эффектов. Количество соединения, введенное субъекту (например, млекопитающему, такому как человек), в соответствии с данным описанием должно быть достаточным для достижения требуемого ответа в течение целесообразного интервала времени. Доза обычно зависит от способа, времени и частоты введения. Соответственно, клиницист подбирает дозу и модифицирует способ введения для достижения оптимального терапевтического эффекта, и стандартные технологии подбора диапазона известны специалистам в данной области техники.

[48] Лишь в качестве иллюстрации, предложенный способ включает введение, например, от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг соединения или более, в зависимости от факторов, упомянутых выше. В других вариантах реализации доза варьируется от 1 мг/кг до около 100 мг/кг; или от 5 мг/кг до около 100 мг/кг; или от 10 мг/кг до около 100 мг/кг. Некоторые состояния требуют продолжительного лечения, которое может быть сопряжено или не сопряжено с введением более низких доз соединения за несколько введений. При необходимости дозу соединения вводят в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более дробных доз, которые вводят по отдельности с соответствующими интервалами на протяжении суток, необязательно в единичных лекарственных формах. Период лечения зависит от конкретного состояния и типа боли, и может составлять от одного дня до нескольких месяцев.

[49] Подходящие способы введения физиологически приемлемой композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая соединения, описанные в данном документе, известны в данной области техники. Несмотря на то, что можно использовать более одного способа для введения соединения, определенный способ введения может обеспечивать более быструю и более эффективную реакцию, чем другой способ введения. В зависимости от обстоятельств, фармацевтическую композицию, содержащую предложенное соединение, наносят или инстиллируют в полости тела, абсорбируют через кожу или слизистые оболочки, проглатывают, вдыхают и/или вводят в кровоток. Например, в некоторых обстоятельствах желательно обеспечить доставку фармацевтической

композиции, содержащей предложенный агент, перорально, посредством внутривенной, интраперитонеальной, интрацеребральной (интрапаренхимальной), интрацеребровентрикулярной, внутримышечной, интраокулярной, внутриартериальной, интрапортальной, внутриочаговой, интрамедуллярной, интратекальной, интравентрикулярной, трансдермальной, подкожной, интраперитонеальной инъекции, интраназальным, энтеральным, местным, сублингвальным, уретральным, вагинальным или ректальным способом, с помощью систем с устойчивым высвобождением или устройств для имплантации. При необходимости предложенное соединение вводят регионально посредством интратекального введения, интрацеребрального (интрапаренхимального) введения, интрацеребровентрикулярного введения или внутриартериального или внутривенного введения, обеспечивая снабжение требуемой области. Альтернативно, предложенную композицию вводят локально посредством имплантации мембраны, губки или другого подходящего материала, на который адсорбировано или в который инкапсулировано требуемое соединение. При использовании устройства для имплантации, указанное устройство, в одном аспекте, имплантируют в любую подходящую ткань или орган, и доставка требуемого соединения происходит, например, посредством диффузии, болюса с высвобождением в зависимости от времени или непрерывного введения.

[50] Для облегчения введения предложенное соединение, в различных аспектах, составляют в физиологически приемлемую композицию, содержащую носитель (например, жидкий носитель, адъювант или разбавитель). Конкретный используемый носитель ограничен лишь физико-химическими соображениями, такими как растворимость и отсутствие реакционной способности с предложенным соединением, а также способом введения. Физиологически приемлемые носители известны в данной области техники. Иллюстративные фармацевтические формы, пригодные для инъекционного применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для получения стерильных инъекционных растворов или дисперсий непосредственно перед применением (например, см. патент США № 5466468). Инъекционные лекарственные формы дополнительно описаны, например, в публикациях Pharmaceutics and Pharmacy Practice, J. B. Lippincott Co., Филадельфия, штат Пенсильвания, Banker and Chalmers, ред., сс. 238-250 (1982), и ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4е изд., сс. 622-630 (1986)). Фармацевтическая композиция, содержащая предложенное соединение, в одном аспекте, помещена в контейнеры вместе с упаковочным материалом, где представлены инструкции по применению таких фармацевтических композиций. Обычно такие инструкции включают конкретное описание концентрации реагента, а также, в некоторых вариантах реализации, относительное количество вспомогательных ингредиентов или разбавителей (например, воды, солевого раствора или PBS), которое может потребоваться для разведения фармацевтической композиции.

[51] Композиции, пригодные для парентерального введения, могут включать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии, а также стерильные порошки для разведения с получением

стерильных инъекционных растворов или дисперсий. Примеры пригодных водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или сред включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и тому подобные), их соответствующие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) или инъецируемые органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Необходимая текучесть может быть обеспечена, например, посредством использования покрытий, таких как лецитин, сохраняющих нужный размер частиц в случае дисперсий, а также посредством применения поверхностно-активных веществ.

[52] Такие композиции могут также содержать адъюванты, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Заражение микроорганизмами можно предотвратить добавлением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Может быть также необходимо включить изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия и т.п. Пролонгированная абсорбция инъекционных фармацевтических композиций может быть обеспечена посредством использования агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

[53] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешано с по меньшей мере одним обычным инертным вспомогательным веществом (или носителем), таким как цитрат натрия или фосфат дикальция, или с (a) наполнителями или сухими разбавителями, такими как, например, крахмалы, лактоза, сахароза, маннит и кремниевая кислота; (b) связующими агентами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик; (c) увлажнителями, такими как, например, глицерин; (d) разрыхлителями, такими как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые сложные силикаты и карбонат натрия; (e) замедлителями растворения, как например, парафин; (f) ускорителями абсорбции, такими как, например, четвертичные аммониевые соединения; (g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (h) адсорбентами, такими как, например, каолин и бентонит; и (i) смазывающими веществами, такими как, например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, или их смесями. В случае капсул и таблеток лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции подобного типа могут также быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых наполненных желатиновых капсулах, с применением таких вспомогательных веществ как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

[54] Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, известные в данной области техники. Твердые лекарственные формы могут также содержать замутнители. Кроме того, твердые

лекарственные формы могут представлять собой залитые композиции, так что они высвобождают активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта замедленным образом. Примеры залитых композиций, которые могут быть использованы, представляют собой полимерные вещества и воски. Активное соединение также может быть в микроинкапсулированной форме, необязательно с одним или более вспомогательными веществами.

[55] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как, например, этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла, в частности, хлопковое масло, арахисовое масло, масло зародышей кукурузы, оливковое масло, касторовое масло и масло семян кунжута, глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита, или смеси указанных веществ, и т.п.

[56] Кроме таких инертных разбавителей, композиция может также содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки. Суспензии, помимо активного соединения, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, или смеси указанных веществ, и т.п.

[57] Композиции для ректального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены смешиванием соединений по данному описанию с пригодными нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при обычной комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и поэтому плавятся в прямой кишке или полости влагалища и высвобождают активный компонент.

[58] Композиции, используемые в способах по данному изобретению, могут быть составлены в форме мицелл или липосом. Такие лекарственные формы включают стерильно стабилизированные мицеллы или липосомы и стерильно стабилизированные смешанные мицеллы или липосомы. Такие лекарственные формы могут способствовать внутриклеточной доставке, поскольку липидные двойные слои липосом и мицелл, как известно, подвергаются слиянию с цитоплазматической мембраной клеток и обеспечивают доставку внедренного в них содержимого во внутриклеточное пространство.

[59] После составления лекарственной формы растворы вводят таким способом, который совместим с данной лекарственной формой, и в таком количестве, которое является терапевтически эффективным. Предложенные композиции без труда вводят в

различных лекарственных формах, таких как растворы для инъекций, капсулы, высвобождающие лекарственное соединение, и т.п. Для парентерального введения в виде водного раствора, например, указанный раствор должен быть достаточно забуферен, при необходимости, а жидкий разбавитель изначально доведен до состояния изотоничности с помощью достаточного количества солевого раствора или глюкозы. Указанные конкретные водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного и интраперитонеального введения.

[60] Частота введения доз зависит от фармакокинетических параметров агентов и способов введения. Оптимальную фармацевтическую лекарственную форму определяет специалист в данной области техники в зависимости от способа введения и требуемой дозы. См., например, публикацию Remington, Pharmaceutical Sciences, 18е изд. (1990), Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, сс. 1435-1712, содержание которой включено в данный документ посредством ссылки. Такие лекарственные формы могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость in vivo высвобождения и скорость in vivo клиренса введенных агентов. В зависимости от способа введения, пригодная доза может быть рассчитана в соответствии с массой тела, площадью поверхности тела или размером органа. Дополнительное уточнение расчетов, необходимое для определения соответствующей лечебной дозы, специалист в данной области обычно проводит без лишних экспериментов, в частности, на основании информации о дозах и анализов, описанных в данном документе, а также фармакокинетических данных, наблюдаемых в клинических испытаниях на животных или людях.

[61] Точная используемая доза зависит от нескольких факторов, включая реципиента, применение в ветеринарии или медицине, природу и тяжесть патологического состояния, например, заболевания или расстройства, подлежащего лечению, способ введения и конкретное используемое активное вещество. Предложенные соединения можно вводить любым стандартным способом, в частности, энтерально и, в одном аспекте, перорально в форме таблеток или капсул. Введенные соединения могут быть в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, по обстоятельствам, для применения в качестве фармацевтического средства, в частности, для применения для профилактического или радикального лечения рассматриваемого заболевания. Указанные меры приводят к замедлению прогрессирования болезненного состояния и способствуют реверсированию процесса в организме естественным путем.

[62] Следует понимать, что фармацевтические композиции и способы лечения по данному изобретению применимы в области медицины человека и ветеринарной медицины. Таким образом, в одном аспекте субъект, подлежащий лечению, представляет собой млекопитающее. В другом аспекте млекопитающее представляет собой человека.

[63] В юрисдикциях, которые запрещают патентование способов, применяемых в отношении человеческого тела, значение термина «введение» композиции субъекту-человеку ограничивается назначением контролируемого вещества, которое субъект-человек будет самостоятельно вводить любым способом (например, перорально,

посредством ингаляции, местного нанесения, инъекции, вставки и т.д.). Предполагается максимально широкое разумное толкование, соответствующее законам или нормативным актам, определяющим патентоспособный объект. В юрисдикциях, которые не запрещают патентование способов, применяемых в отношении человеческого тела, «введение» композиций включает способы, осуществляемые в отношении человеческого тела, а также вышеупомянутые действия.

Способы применения

[64] Соединения формулы I могут влиять на клетки, увеличивая секрецию програнулина. В настоящее время для лечения недержания мочи используют солифенацин. Обнаружено, что указанное соединение также вызывает секрецию програнулина из мышиных клеток BV2. Таким образом, соединения формулы I могут быть пригодны для лечения расстройств, связанных с аберрантной (например, сниженной) секрецией или активностью програнулина.

[65] В частности, предусмотрены способы применения терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, для модулирования програнулина (например, для повышения секреции програнулина) для применения в качестве терапевтического средства для субъекта. В данном контексте термин «терапевтически эффективное количество» означает такое количество соединения или комбинации терапевтически активных соединений (например, модулятора или комбинации модуляторов програнулина), которое обеспечивает облегчение, ослабление или исключение одного или более симптомов конкретного заболевания или патологического состояния (например, связанного с програнулином или гранулином), или предотвращает или обеспечивает отсрочку возникновения одного или более симптомов конкретного заболевания или патологического состояния.

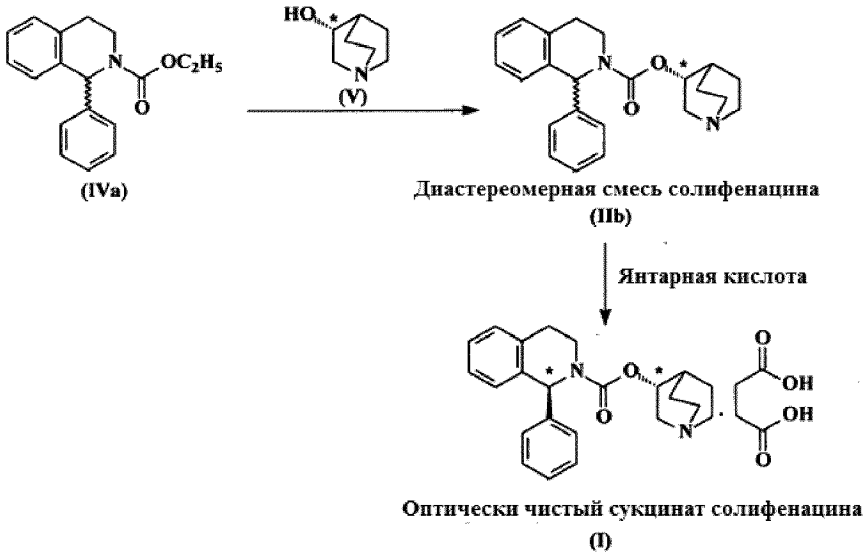
[66] В данном контексте термины «пациент» и «субъект» могут быть использованы взаимозаменяемо и означают животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади и овцы (например, не являющихся человеком животных), и людей. Конкретные пациенты или субъекты представляют собой млекопитающих (например, людей). Термины пациент и субъект включают особи мужского и женского пола.

[67] Предусмотренные расстройства, связанные с аберрантной активностью програнулина, включают болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD) и расстройства, связанные с PD, амиотрофический боковой склероз (ALS), лобно-височную лобарную деменцию (FTLD), деменцию с тельцами Леви (LBD), прионную болезнь, заболевания двигательных нейронов (MND), болезнь Хантингтона (HD), спиноцеребеллярную атаксию (SCA), спинальную мышечную атрофию (SMA) и другие нейродегенеративные заболевания. Другие предусмотренные расстройства включают расстройства дисфункции или неправильной функции лизосом, такие как болезни лизосомального накопления (например, болезнь Паджета, болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика, болезнь Тея-Сакса, болезнь Фабри, болезнь Помпе и болезнь Назо-Хакула). Другие предусмотренные заболевания включают заболевания, связанные с включениями и/или

нарушенной функцией C9orf72, TDP-43, FUS, UBQLN2, VCP, CHMP28 и/или MAPT. Другие заболевания включают острые неврологические расстройства, такие как инсульт, кровоизлияние в мозг, травматическое повреждение головного мозга и другие травмы головы, а также заболевания головного мозга, такие как глиобластома и нейробластома.

Синтез соединений, описанных в данном документе

[68] Предложенные соединения могут быть синтезированы с использованием типичных технологий синтетической химии с применением доступных в продаже исходных материалов, соединений, известных из литературных источников, или из легко получаемых промежуточных соединений, посредством использования стандартных способов и процедур синтеза, которые либо известны специалистам в данной области техники, или понятны в свете описания, представленного в данном документе. Обычно синтез описанных соединений может быть осуществлен аналогично синтезу, подробно описанному в WO 96/20194 (Yamanouchi Pharma) и WO 2012/001481 (Aurobindo).




ПРИМЕРЫ

***Общие способы***

[69] Все эксперименты $^1$H ЯМР записывали на приборе Bruker Avance III 400 при 25 °C.

**Аналитические методы:**

[70] Все хроматографические эксперименты аналитической СЖХ проводили на системе SFC Method Station (Thar, Waters), температура колонки: 40 °C, подвижная фаза: $CO_2$/ метанол (0,2% метанольный раствор аммиака)=скорость потока: 4,0 мл/мин, обратное давление: 120 бар, длина волны обнаружения: 214 нм;

**Препаративные методы:**

[71] Все хроматографические эксперименты препаративной СЖХ проводили на системе SFC-80 (Thar, Waters), температура колонки: 35 °C, подвижная фаза (пример): $CO_2$/ метанол (0,2% метанольный раствор аммиака)=скорость потока: 80 г/мин, обратное давление: 100 бар, длина волны обнаружения: 214 нм.

[72] **Препаративная хроматография, метод B:** Кислотная обращенно-фазовая

ЖХСД: Тип прибора: Reveleris™ для препаративной ЖХСД; колонка: Phenomenex LUNA C18(3) (150×25 мм, 10 мкм); скорость потока: 40 мл/мин, температура колонки: комнатная температура; элюент A: 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в воде, элюент B: 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в ацетонитрил; с применением указанного градиента и длины волны.

**Эксперименты ЖХМС:**

[73] Все хроматографические эксперименты ЖХМС проводили на системе Agilent 1200 с температурой колонки 40 °C, обнаруживая УФ поглощение при 214 нм и сканируя диапазон масс 100-1000. Индивидуальные условия незначительно варьировались, как описано для следующих методов:

[74] **ЖХМС, хроматографический метод A:** Колонка: ZORBAX SB-C18 3,0×50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,1% об./об. ТФК), B: ACN (0,1% об./об. ТФК); градиент: увеличение от 5% B до 95% B за 1,3 мин, остановка при 3 мин. Скорость потока: 1,8 мл/мин.

[75] **ЖХМС, хроматографический метод A1:** Колонка: XBridge SB-C18 3,0×50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,01% об./об. ТФК), B: ACN (0,01% об./об. ТФК); градиент: увеличение от 5% B до 95% B за 1,3 мин, остановка при 3 мин. Скорость потока: 2,0 мл/мин.

[76] **ЖХМС, хроматографический метод A2:** Колонка: SunFire-C18 3,0×50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,01% об./об. ТФК), B: ACN (0,01% об./об. ТФК); градиент: увеличение от 5% B до 95% B за 1,3 мин, остановка при 3 мин. Скорость потока: 2,0 мл/мин.

[77] **ЖХМС, хроматографический метод B:** Колонка: XBridge C18 50×4,6 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,1% об./об. ТФК), B: ACN (0,1% об./об. ТФК); градиент: увеличение от 5% B до 95% B за 1,2 мин, остановка при 3 мин. Скорость потока: 2,0 мл/мин.

[78] **ЖХМС, хроматографический метод C:** Колонка: XBridge SB-C18 3,0×50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A: вода (10 мМ $NH_4HCO_3$), B: ACN; градиент: увеличение от 5% B до 95% B за 1,2 мин. Скорость потока: 2,0 мл/мин;

[79] **ЖХМС, хроматографический метод C1:** Колонка: XBridge SB-C18 3,0×50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A: вода (10 мМ $NH_4HCO_3$), B: ACN; градиент: увеличение от 5% B до 95% B за 1,4 мин. Скорость потока: 2,0 мл/мин;

[80] **ЖХМС, хроматографический метод C2:** Колонка: XBridge SB-C18 4,6*50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A: вода (10 мМ $NH_4HCO_3$), B: ACN; градиент: увеличение от 5% B до 95% B за 1,4 мин, 95% B в течение 1,6 мин. Скорость потока: 2,0 мл/мин;

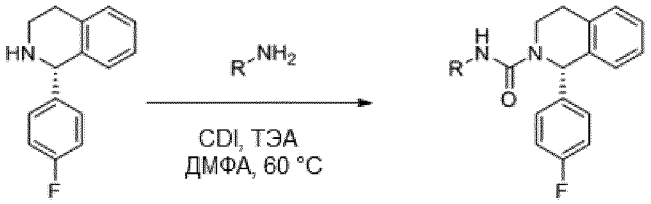
[81] **ЖХМС, хроматографический метод D:** Колонка: XBridge SB-C18 3,0×50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,1% об./об. ТФК), B: ACN (0,1% об./об. ТФК); градиент: увеличение от 5% B до 95% B за 3,1 мин. Скорость потока: 1,8 мл/мин;

[82] **ЖХМС, хроматографический метод E:** Колонка: XBridge SB-C18 3,0×50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,1% об./об. ТФК), B: ACN (0,1% об./об. ТФК); градиент: увеличение от 5% B до 95% B за 1,8 мин, остановка при 3 мин. Скорость потока: 1,8 мл/мин;

[83] **ЖХМС, хроматографический метод F:** Колонка: XBridge SB-C18 3,0×50 мм, 3,5 мкм; подвижная фаза: A: вода (0,1% об./об. ТФК), B: ACN (0,1% об./об. ТФК); градиент: увеличение от 5% B до 95% B за 2 мин, остановка при 3 мин. Скорость потока: 1,8 мл/мин;

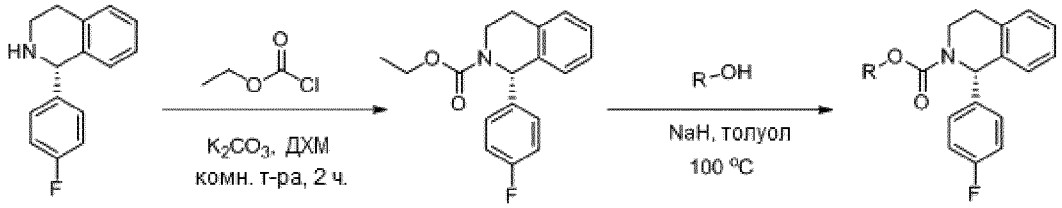
[84] **ЖХМС, хроматографический метод G:** Прибор: Agilent 1260, бинарный насос: G1312B, дегазатор; автоматический пробоотборник, ColCom, диодно-матричный детектор: Agilent G1315D, 220-320 нм, масс-селективный детектор: ЖХ/МСД Agilent G6130B ESI, полож./отриц. 100-1000, испарительный детектор светорассеяния Alltech 3300, газовый поток 1,5 мл/мин, температура газа: 40 °C; колонка: Waters XSelectTM C18, 50×2,1 мм, 3,5 мкм, температура: 35 °C, скорость потока: 0,8 мл/мин, градиент: $t_0$=5% A, t 3,5 мин=98% A, t 6 мин=98% A, время перерыва: 2 мин; подвижная фаза A: 0,1% об./об. муравьиной кислоты в ацетонитриле, подвижная фаза B: 0,1% об./об. муравьиной кислоты в воде).

**Общий способ GP-1 синтеза мочевины:**




[85] К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (340 мг, 1,50 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли амин (2,3ммоль, 1,5 экв.), CDI (158 мг, 3,0 ммоль, 2 экв.) и ТЭА (303 мг, 3,0 ммоль, 2 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение 60 минут, затем охлаждали до 25°C и добавляли воду (20 мл). Экстрагировали смесь тремя порциями этилацетата по 20 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемой мочевины в виде твердого вещества.

**Общий способ GP-2 синтеза карбамата:**

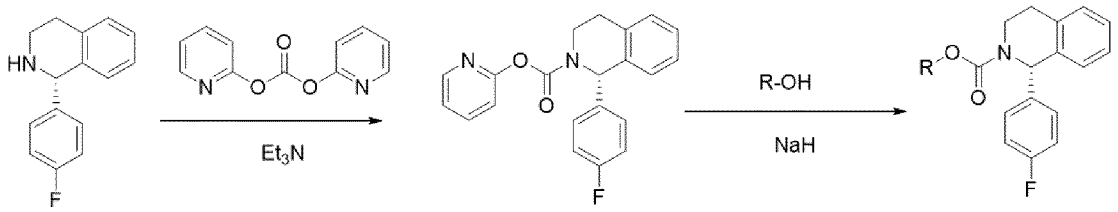



[86] Стадия 1: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (227 мг, 1 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли этилкарбонохлоридат (218 мг, 2 ммоль, 2 экв.) и карбонат калия (414 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли смесь 40 мл воды и экстрагировали тремя порциями ДХМ по 50 мл. Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением (S)-этил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (299 мг) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

[87] Стадия 2: К смеси (S)-этил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (299 мг, 1 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли требуемый спирт (1,5ммоль, 1,5 экв.) и NaH (80 мг, 2 ммоль, 2 экв.). Перемешивали смесь при 100 °C в течение 2 часов

в атмосфере $N_2$. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали тремя порциями дихлорметана по 20 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого карбамата.

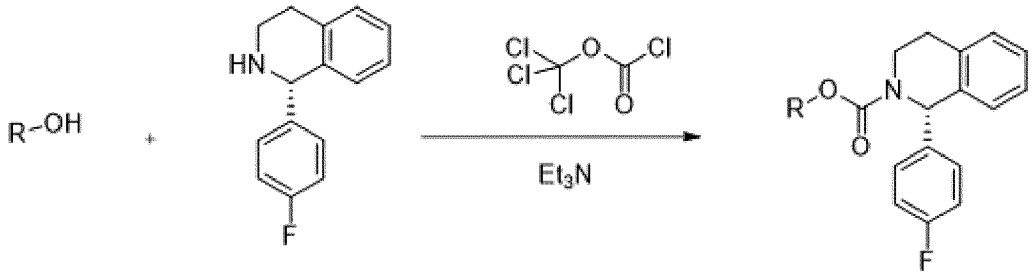
**Общий способ GP-3 синтеза карбамата:**




[88] Стадия 1: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (227 мг, 1 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли дипиридин-2-илкарбонат (324 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) и ТЭА (303 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь охлаждали до 25 °С и добавляли воду (40 мл). Затем смесь экстрагировали тремя порциями ДХМ по 20 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

[89] Стадия 2: К раствору (S)-пиридин-2-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (348 мг, 1 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли требуемый спирт (1,2 ммоль, 1,2 экв.) и NaH (48 мг, 1,2 ммоль). Перемешивали смесь при 60 °С. Охлаждали смесь до 25 °С и добавляли воду (20 мл). Экстрагировали смесь тремя порциями этилацетата по 20 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого карбамата.

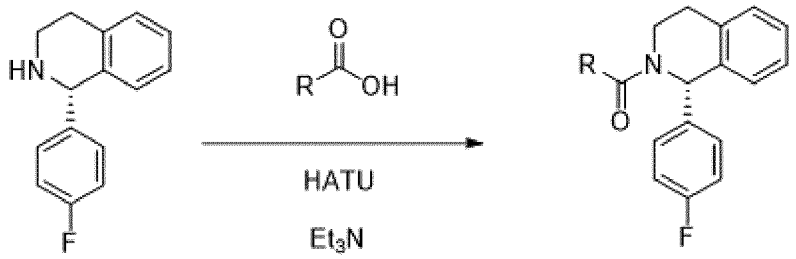
**Общий способ GP-4 синтеза карбамата:**




[90] К раствору требуемого спирта (1 ммоль, 1 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли трихлорметилкарбонохлоридат (198 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали смесь с получением белого твердого вещества. Полученное белое твердое вещество растворяли в 5 мл ДМФА и добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (227 мг, 1 ммоль) и ТЭА (303 мг, 3 ммоль, 3 экв.). Перемешивали смесь при 90°С в течение ночи. Охлаждали смесь до 25

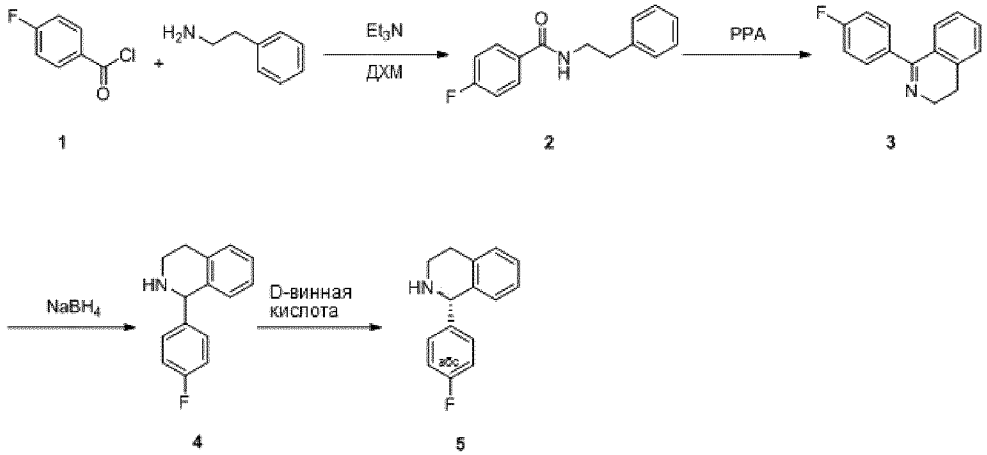
°C и добавляли воду (10 мл). Экстрагировали смесь тремя порциями этилацетата по 20 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого карбамата.

**Общий способ GP-5 синтеза амида:**




[91] К раствору требуемой кислоты (1 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (250 мг, 1,1 ммоль), HATU (418 мг, 1,1 ммоль) и ТЭА (202 мг, 2 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. К полученной смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали тремя порциями этилацетата по 10 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением требуемого амида.

***Схема 1. Синтез тетрагидроизохинолина 5***




[92] Стадия 1: К раствору 2-фенилэтанамина (400 г, 3,3 моль) в дихлорметане (4 л) добавляли 4-фторбензоилхлорид (522 г, 3,3 моль) при 0 °C. К белой реакционной суспензии добавляли триэтиламин (434 г, 4,3 моль) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли воду (4 л) и разделяли фазы. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2 л) и сушили над $Na_2SO_4$. Выпаривали растворитель с получением 760 г 4-фтор-N-фенэтилбензамида **2** в виде желтого твердого вещества.

[93] Стадия 2: В круглодонную колбу загружали 500 мл PPA. Указанный материал нагревали до 160 °C, затем добавляли 4-фтор-N-фенэтилбензамид **2** (350 г, 1,44 моль). Перемешивали смесь при 160°C в течение 3 часов. Охлаждали смесь до 25°C и добавляли 3 л воды. Смесь подщелачивали с помощью NaOH (20% водн.) до pH 11 и экстрагировали

тремя порциями этилацетата по 1 л. Объединенные органические слои три раза промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя петролейный эфир/этилацетат (3:1), с получением 273 г 1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолина **3** в виде желтого твердого вещества.

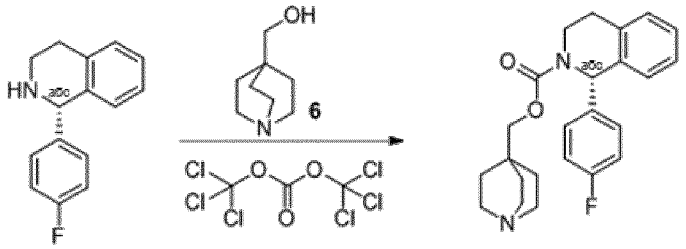
[94] Стадия 3: К раствору 1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолина **3** (273 г, 1,2 моль) в MeOH (3000 мл) добавляли $NaBH_4$ (138 г, 3,6 моль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Концентрировали смесь в вакууме и растворяли твердое вещество в этилацетате (1000 мл). Промывали смесь водой (1000 мл) и насыщенным солевым раствором (500 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением 232 г 1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **4** в виде желтого твердого вещества.

[95] Примечание: Аналогичным образом получалидополнительные родственные рацемические 1-арил-тетрагидроизохинолины.

[96] Стадия 4: К раствору рацемического 1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **4** (232 г, 1022 ммоль) в изопропаноле (2 л) по каплям добавляли раствор D-винной кислоты (200 г, 1329 ммоль) в изопропаноле (1 л) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Отфильтровывали осадок и промывали осадок на фильтре изопропанолом (200 мл) с получением белого твердого вещества (370 г). Полученное твердое вещество добавляли в изопропанол (2 л) и нагревали до 100 °C. По каплям добавляли воду (0,6 L) при 100°C до растворения твердого вещества. Оставляли смесь кристаллизоваться при комнатной температуре в течение ночи. Осадок выделяли фильтрованием и промывали осадок на фильтре изопропанолом (200 мл) с получением белого твердого вещества (190 г). После второй перекристаллизации из изопропанола и воды (~3/1, от 100°C до комнатной температуры в течение ночи) получали 150 г белого твердого вещества. Полученное твердое вещество растворяли в воде (500 мл), подщелачивали с помощью NaOH (20% водн.) до pH 11 и экстрагировали тремя порциями этилацетата по 200 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (0,5 л), сушили и концентрировали в вакууме с получением (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5**.

[97] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=6,08 мин), э.и. 100%.

***Схема 2. Синтез соединения 2001***




**5** **Соединение 2001**

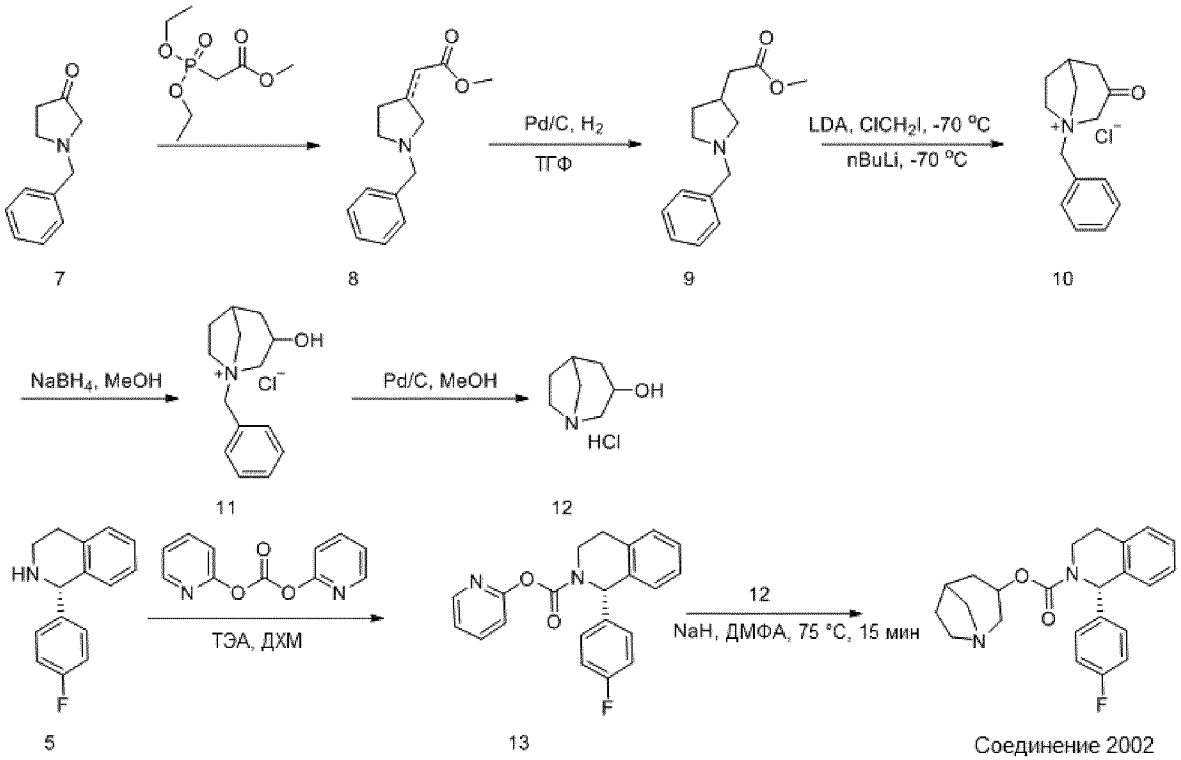
[98] К раствору хинуклидин-4-илметанола **6** (282 мг, 2 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли трихлорметилкарбонохлоридат (293 мг, 1 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное белое твердое вещество растворяли в 5 мл ДМФА и добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (114 мг, 0,5 ммоль) и ТЭА (200 мг, 2 ммоль). Перемешивали смесь при 40°C в течение 2 часов. Охлаждали смесь до 0°C и добавляли воду (100 мл). Экстрагировали смесь двумя порциями этилацетата по 50 мл. Объединенные органические слои промывали 50 мл насыщенного солевого раствора, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя петролейный эфир:этилацетат (3:1), с получением 60 мг (S)-((S)-хинуклидин-3-ил) 1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, **соединения 2001** в виде белого твердого вещества.

[99] **Соединение 2001:** ЖХМС: $(M+H)^+$=395; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,434 мин. Хроматографический метод C

[100] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,23-7,12 (м, 8H), 6,24 (с, 1H), 3,84 (дт, J=12,9, 5,4 Гц, 1H), 3,76 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,70-3,44 (м, 2H), 2,94- 2,78 (м, 2H), 2,71-2,68 (шс, 6H), 1,30-1,26 (шс, 6H).

[101] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=3,40 мин), 98,5%.

***Схема 3. Синтез соединения 2002***




[102] Стадия 1: К раствору метил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (6,6 г, 31,4 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) добавляли NaH (1,26 г, 31,4 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 20 минут к реакционной смеси по каплям добавляли раствор 1-бензилпирролидин-

3-она **7** (5 г, 28,5 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) при 0°С и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (60 мл) и экстрагировали тремя порциями EtOAc по 50 мл. Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом смеси петролейный эфир:EtOAc от 20:1 до 10:1, с получением ненасыщенного E и Z метил-2-(1-бензилпирролидин-3-илиден)ацетата **8** (6 г, 25.9 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

[103] ЖХМС: $(M+1)^+$=232; время удерживания=1,775 мин. Хроматографический метод С

[104] Стадия 2: К ненасыщенным сложным эфирам **8** (6 г, 25,9 ммоль), растворенным в MeOH (50 мл), добавляли Pt/C (0,51 г, 2,6 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и затем наполняли водородом. Перемешивали смесь 2 дня. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получение неочищенного метил-2-(1-бензилпирролидин-3-ил)ацетата **9** (4,77 г, 20,4 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[105] ЖХМС: $(M+1)^+$=234; время удерживания=1.462 мин. Хроматографический метод С2

[106] Стадия 3: К раствору метил-2-(1-бензилпирролидин-3-ил)ацетата **9** (4,77 г, 20,4 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) по каплям добавляли $ClCH_2I$ (10,82 г, 61,3 ммоль) при -70 °С. Перемешивали реакционную смесь в течение 5 минут, затем медленно добавляли LDA (31 мл, 61,3 ммоль, 2 моль/л в ТГФ). После добавления (20 мин) перемешивали смесь при -70°С в течение 25 мин. В течение 10 минут добавляли n-BuLi (7,3 мл, 18,2 ммоль, 2,5 моль/л в гексане). Реакционную смесь перемешивали еще 15 минут при -70 °С, затем медленно добавляли насыщенный раствор $NH_4Cl$ (15 мл) и нагревали реакционную смесь до 0 °С. Разделяли смесь и концентрировали органический слой с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение растворяли в EtOAc (30 мл) и промывали раствор двумя порциями воды по 50 мл. Водные слои концентрировали с получением неочищенного 1-бензил-3-оксо-1-азониабицикло[3.2.1]октанхлорида **10** (1,63 г, 6,5 ммоль) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[107] ЖХМС: $(M+1)^+$=216; время удерживания=0,83 мин. Хроматографический метод С2.

[108] Стадия 4: К раствору 1-бензил-3-оксо-1-азониабицикло[3.2.1]октанхлорида **10** (1,43 г, 5,68 ммоль) в MeOH (20 мл) медленно добавляли $NaBH_4$ (0,43 г, 11,4 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-бензил-3-гидрокси-1-азониабицикло[3.2.1]октана **11** (0,91 г, 3,6 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[109] ЖХМС: $(M+1)^+$=218; время удерживания=0,88 мин, 0.938 мин. Хроматографический метод С2.

[110] Стадия 5: К раствору 1-бензил-3-гидрокси-1-азониабицикло[3.2.1]октан **11** (0,91 г, 3,6 ммоль) (0,91 г, 3,58 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг, 0,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь вакуумировали и затем наполняли водородом. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением 1-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола гидрохлорида **12** (386 мг, 2,36 ммоль) в виде бесцветного твердого вещества.

[111] ЖХМС: $(M+1)^+$=127; время удерживания=0,37 мин. Хроматографический метод С.

[112] Стадия 6: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5** (215 мг, 0,26 ммоль) и ТЭА (0,26 мл, 1,88 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли дипиридин-2-илкарбонат (407 мг, 1,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли ДХМ (60 мл) и затем промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением (S)-пиридин-2-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **13** (324 мг, 0,0,93 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[113] ЖХМС: $(M+1)^+$=349; время удерживания=1,902 мин. Хроматографический метод А2.

[114] Стадия 7: К раствору 1-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола гидрохлорида **12** (100 мг, 0,6 ммоль) в сухом ДМФА (3 мл) добавляли NaH (96 мг, 2,4 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания в течение 20 минут при комнатной температуре реакционную смесь охлаждали до 0°С и добавляли раствор (S)-пиридин-2-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **13** (277 мг, 0,79 ммоль) в сухом ДМФА (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 75°С в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали и выливали в ледяную воду. Смесь экстрагировали тремя порциями EtOAc по 30 мл. Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали препаративной ВЭЖХ с получением **соединения 2002**.

[115] ***Соединение 2002*:** ЖХМС: $(M+1)^+$=381; время удерживания=1,463 мин. Хроматографический метод А2.

[116] $^1$H ЯМР (400 Гц, $CD_3OD$): δ 7,24-7,17 (м, 5H), 7,02 (т, *J*=7,4 Гц, 3H), 6,32-6,20 (м, 1H), 5,19-5,11 (м, 1H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,56-3,49 (м, 1H), 3,44-3,32 (м, 2H), 3,28-3,22 (м, 2H), 3,07-2,69 (м, 5H), 2,24-2,10 (м, 2H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H).

**Хиральный анализ:**

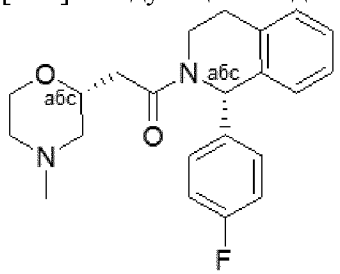
[117] $CO_2$/ MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке OJ-H (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=3,11мин, 98,6%.

[118] $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке AD-H (4,6*100 мм, 5 мкм); время удерживания=1,26 мин, 97,3%.

[119] $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке EnantioPak AS (4,6*100 мм,

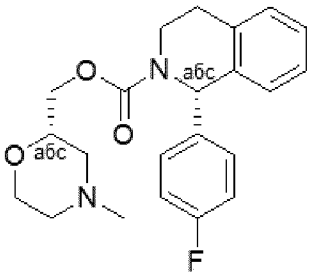
5 мкм), время удерживания=1,83мин, 94,7%.

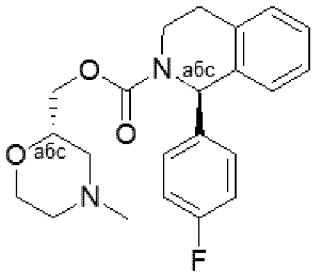
[120] Следующее соединение получали общим способом GP-5:



[121] ***Соединение 2003***: ЖХМС: $(M+H)^+$=369; чистота=98% (214 нм); время удерживания=1,420 мин. Хроматографический метод A1

[122] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,30-7,13 (м, 5H), 7,09-6,95 (м, 3H), 6,84 (с, 1H), 4,06-3,89 (м, 2H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,62 (дт, *J*=11,6, 2,4 Гц, 1H), 3,47 (дт, *J*=10,8, 4,4 Гц, 1H), 3,04 (ддд, *J*=16,4, 10,8, 5,6 Гц, 1H), 2,88-2,75 (м, 2H), 2,74-2,63 (м, 2H), 2,56 (дд, *J*=15,2, 4,8 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,10 (дт, *J*=12,0, 3,6 Гц, 1H), 1,93 (т, *J*=10,8 Гц, 1H).





**Соединения 2004 и 2005**

[123] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащей 0,5 метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® AD (20*250 мм, 10 мкм), с получением **соединения 2004** (19,5 мг, время удерживания=2,05 мин) и **соединения 2005** (49,5 мг, время удерживания=1,64 мин). Стереохимическое назначение (*S*) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[124] ***Соединение 2004***: ЖХМС: $(M+H)^+$=385; время удерживания=1,449 мин. Хроматографический метод A1

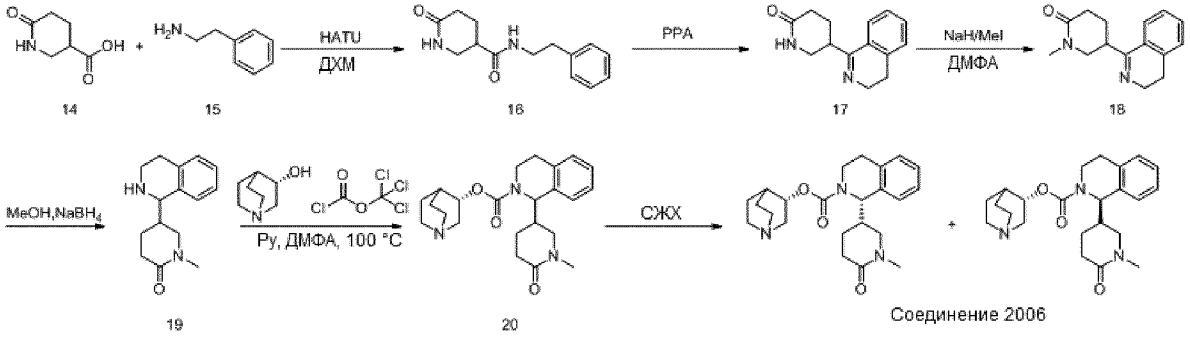
[125] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,30-7,17 (м, 5H), 7,09-6,99 (м, 3H), 6,33 (с, 1H), 4,32-4,09 (м, 2H), 4,07-3,98 (м, 1H), 3,91 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,66 (дт, *J*=11,6, 2,0 Гц, 1H), 3,39-3,29 (м, 1H), 2,97 (ддд, *J*=16,0, 8,4, 6,0 Гц, 1H), 2,89-2,76 (м, 2H), 2,72 (д, *J*=11,6 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,17 (дт, *J*=11,6, 3,6 Гц, 1H), 1,96-1,93 (м, 1H).

[126] ***Соединение 2005***: ЖХМС: $(M+H)^+$=385; время удерживания=1,450 мин. Хроматографический метод A1

[127] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,30-7,17 (м, 5H), 7,08-6,98 (м, 3H), 6,33 (с, 1H), 4,34-4,07 (м, 2H), 4,06-3,96 (м, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,82-3,73 (м, 1H), 3,65 (т, *J*=11,4, 1H), 3,37-3,27 (м, 1H), 2,95 (ддд, *J*=16,4, 10,0, 5,6 Гц, 1H), 2,89-2,73 (м, 2H), 2,70 (д, *J*=12,0 Гц,

1H), 2,28 (с, 3H), 2,13 (дт, *J*=11,6, 3,2 Гц, 1H), 1,92 (т, *J*=10,8 Гц, 1H).

***Схема 4. Синтез соединения 2006***




[128] Стадия 1: К раствору 6-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты **14** (1430 мг, 10 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли 2-фенилэтанамин (1210 мг, 10 ммоль, 1,0 экв.), HATU (5700 мг, 15 ммоль, 1,5 экв.) и ТЭА (3030 мг, 30 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 25°C в течение 1 часа добавляли воду (50 мл). Смесь экстрагировали тремя порциями этилацетата по 100 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили ($Na_2SO_4$) и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта **16** (2,2 г). Полученный продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

[129] ЖХМС: $(M+H)^+$ =247 (УФ 214 нм); время удерживания =1,2 мин. Хроматографический метод С

[130] Стадия 2: PPA (3 мл) добавляли в круглодонную колбу и нагревали до 140 °C. Добавляли 6-оксо-N-фенэтилпиперидин-3-карбоксамид **16** (2 г, 8,1 ммоль). Перемешивали смесь при 140°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 80°C и выливали в ледяную воду, доводили pH до 11 с помощью 1 н. водного раствора NaOH и экстрагировали смесь тремя порциями этилацетата по 80 мл. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (150 мл), сушили над безводным $Na_2SO_4$. Концентрировали раствор с получением 5-(3,4-дигидроизохинолин-1-ил)пиперидин-2-она **17** (1,1 г).

[131] ЖХМС: $(M+H)^+$=229 (УФ 214 нм); время удерживания =0,88 мин. Хроматографический метод С

[132] Стадия 3: К смеси 5-(3,4-дигидроизохинолин-1-ил)пиперидин-2-она **17** (1,14 г, 5 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле) (240 мг, 6 ммоль) при 0°C и перемешивали полученную смесь в течение 30 минут при 25 °C. Медленно добавляли MeI (710 мг, 5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 25°C в течение 3 часов. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (100 мл) и насыщенным солевым раствором (200 мл). Водный слой экстрагировали двумя порциями этилацетата по 100 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на силикагелевой колонке, используя градиент EtOAc/PE, с получением 5-(3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-метилпиперидин-2-она **18** (440 мг).

[133] ЖХМС: $(M+H)^+$ =243 (УФ 214 нм); время удерживания =0,924 мин. Хроматографический метод С

[134] Стадия 4: К раствору 5-(3,4-дигидроизохинолин-1-ил)-1-метилпиперидин-2-она **18** (440 мг, 1,8 ммоль) в 5 мл MeOH медленно добавляли $NaBH_4$ (183 мг, 5,4 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение одного часа. Реакцию гасили 10 мл воды. Экстрагировали смесь тремя порциями ДХМ по 10 мл. Объединенные органические слои промывали 10 мл насыщенного солевого раствора, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1-метил-5-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)пиперидин-2-она **19** (430 мг).

[135] ЖХМС: $(M+H)^+$ =245 (УФ 214 нм); время удерживания =0,932 мин. Хроматографический метод С

[136] Стадия 5: (S)-хинуклидин-3-ил-1-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат **20** получали общим способом GP-4 синтеза карбамата.

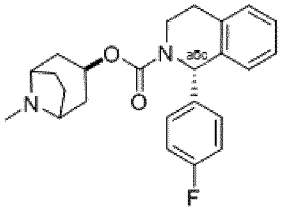
[137] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2006** в виде смеси изомеров (время удерживания=2,45-2,77 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов.

[138] ***Соединение 2006***: ЖХМС: $(M+H)^+$=459; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,344 мин. Хроматографический метод А

[139] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,17 (дд, *J*=37,0, 29,2 Гц, 4H), 4,87 (дд, *J*=23,9, 9,9 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,88-3,69 (м, 1H), 3,67-3,43 (м, 1H), 3,29-3,17 (м, 2H), 3,15-2,85 (м, 3H), 2,83-2,68 (м, 5H), 2,60 (т, *J*=14,7 Гц, 2H), 2,35-2,17 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,89-1,72 (м, 1H), 1,63-1,53 (шс, 2H), 1,51-1,43 (шс, 1H), 1,34 (д, *J*=10,9 Гц, 1H), 1,27-1,18 (шс, 1H).

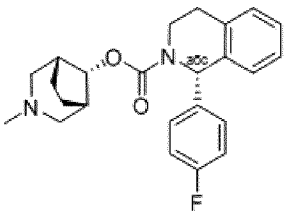
[140] Хиральная СЖХ: MeOH (содержащий 0,2% метанольного раствора аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,45-2,77 мин), диастереомерное соотношение ~3:1.

[141] Следующие соединения получали общим способом GP-4 синтеза карбамата




[142] ***Соединение 2007***: выделяли в виде смеси изомеров: ЖХМС: $(M+H)^+$=395; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,928 мин. Хроматографический метод С

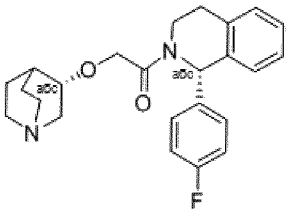
[143] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,28-7,03 (м, 8H), 6,20 (с, 1H), 4,87-4,76 (м, 1H), 4,00-3,75 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 1H), 3,10 (с, 2H), 2,92-2,72 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,69-1,61 (м, 1H), 1,60-1,46 (м, 3H).



[144] ***Соединение 2008*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ =395; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,460 мин. Хроматографический метод С

[145] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,36-7,19 (м, 5H), 7,12-7,01 (м, 3H), 6,38 (с, 1H), 4,74 (с, 1H), 4,15-3,85 (ш, 1H), 3,55-3,37 (ш, 1H), 3,07-2,93 (ш, 1H), 2,91-2,86 (тт, *J*=4,4 Гц, 4,8 Гц, 1H), 2,61-2,36 (м, 4H), 2,31-2,10 (м, 5H), 1,79 (с, 4H).

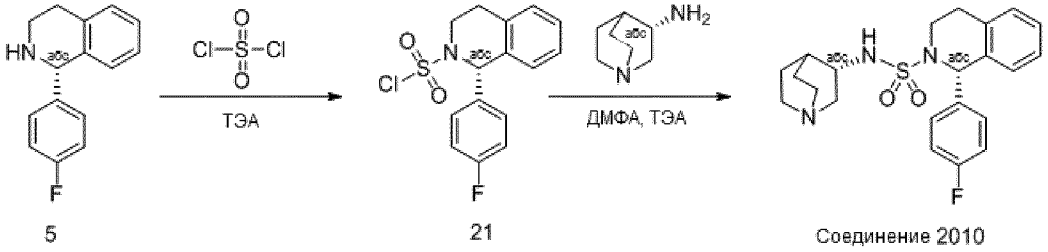
[146] Следующее соединение получали общим способом GP-5 синтеза амида:



[147] ***Соединение 2009*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=395; чистота=96,59% (214 нм); время удерживания=1,428 мин. Хроматографический метод А2

[148] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,27-7,22 (м, 5H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,77 (с, 1H), 4,41 (т, *J*=14,8 Гц, 2H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,79-3,75 (м, 1H), 3,57-3,46 (м, 2H), 3,34-3,26 (м, 5H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 1H), 2,44-2,39 (м, 1H), 2,21-2,17 (м, 1H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,83-1,78 (м, 2H).

***Схема 5. Синтез соединения 2010:***




[149] Стадия 1: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5** (227 мг, 10 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли сульфурилдихлорид (200 мг, 15 ммоль) при 0 °С. К реакционной суспензии добавляли триэтиламин (300 мг, 30 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Выпаривали смесь с получением (S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонилхлорида **21** в виде желтого твердого вещества.

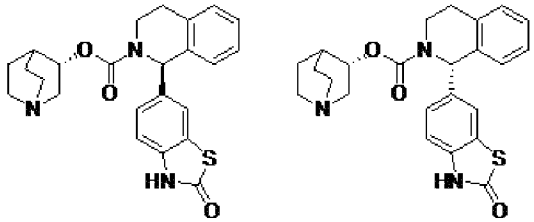
[150] Стадия 2: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-сульфонилхлорида **21** (325 мг, 10 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли (S)-хинуклидин-3-амин (127 мг, 10 ммоль) при комнатной температуре. К реакционной суспензии добавляли триэтиламин (300 мг, 30 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли воду (40 мл) и разделяли фазы. Органическую фазу

промывали двумя порциями насыщенного солевого раствора по 100 мл и сушили над $Na_2SO_4$. Удаляли растворитель и очищали продукт ВЭЖХ с получением соединения **2010**.

[151] ***Соединение 2010*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=416; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,749 мин. Хроматографический метод С

[152] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,36 (с, 1H), 7,33-7,01 (м, 8H), 5,97 (с, 1H), 3,61 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 3,27 (т, *J*=9,7 Гц, 3H), 3,02 (дд, *J*=18,8, 8,1 Гц, 4H), 2,89-2,77 (м, 3H), 1,89-1,80 (м, 1H), 1,74-1,65 (д, *J*=11,6 Гц, 1H), 1,58-1,48 (м, 1H), 1,44-1,35 (м, 1H), 1,25 (д, *J*=8,6 Гц, 1H).

[153] Следующие соединения получали аналогично соединению **2002**, используя энантиомерно чистый (S)-хинуклидин-3-ол и рацемический тетрагидроизохинолин:



***Соединения 2011 и 2012***

[154] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® AS (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2011*** (время удерживания=19,03 мин) и **соединения 2012** (время удерживания=10,74 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элиюрования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[155] ***Соединение 2011*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=436; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,379 мин. Хроматографический метод С

[156] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,37-7,31 (ш, 1H), 7,28-7,16 (м, 5H), 7,13- 7,07 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,87-4,81 (ш, 1H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,52-3,36 (ш, 1H), 3,30-3,24 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 1H), 2,92-2,83 (ш, 4H), 2,82-2,71 (м, 2H), 2,1 (с, 1H),1,84-1,61 (м, 2H),1,58-1,44 (ш, 1H), 1,38-1,28 (м, 1H).

[157] Хиральная СЖХ: н-гексан, содержащий 0,1% ДЭА/EtOH, содержащий 0,1% ДЭА, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=15,183 мин), э.и. 100%.

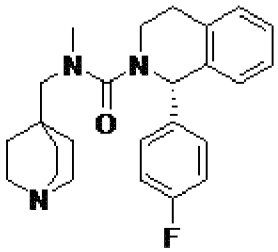
[158] ***Соединение 2012*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=436; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,377 мин. Хроматографический метод С

[159] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,43-7,31 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 4H), 7,18- 7,05 (м, 3H), 6,42-6,22 (м, 1H), 4,87-4,81 (т, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,05-3,85 (м, 1H), 3,63-3,36 (м, 1H), 3,30-3,21 (м, 1H), 3,04-2,93 (м, 1H), 2,94-2,71 (м, 5H), 2,68-2,53 (м, 1H), 2,08 (с, 1H),1,95-1,84 (м, 1H),1,83-1,74 (м, 1H), 1,71- 1,61 (м, 1H), 1,58- 1,47 (м, 1H), 1,38-1,25 (м, 1H).

[160] Хиральная СЖХ: н-гексан, содержащий 0,1% ДЭА/EtOH, содержащий 0,1%

ДЭА, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=19,916 мин), э.и. 100%.

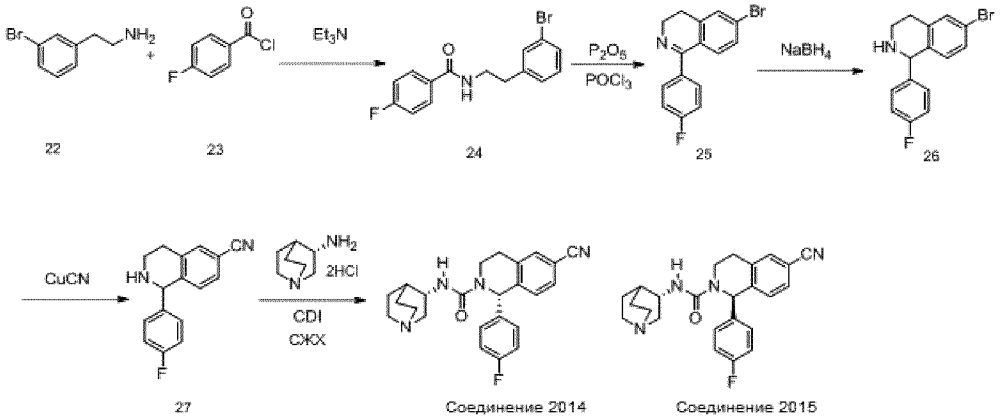
[161] Следующее соединение получали общим способом GP-1 с использованием условий конденсации и хиральной THIQ **5**:



[162] ***Соединение 2013***: ЖХМС: $(M+H)^+$=408; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,822 мин. Хроматографический метод С

[163] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,24-7,22 (м, 2H), 7,21-7,17 (м, 1H), 7,16-7,09 (м, 5H), 6,54 (т, *J*=16 Гц, 1H), 6,40 (с, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,11-3,02 (м, 1H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,87-2,80 (м, 7H), 2,73-2,64 (м, 1H), 1,51-1,37 (м, 7H).

***Схема 6. Синтез соединений 2014 и 2015:***




[164] Стадия 1: К раствору 2-(3-бромфенил)этиламина **22** (3,05 г, 15,25 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли $Et_3N$ (3,2 мл, 22,87 ммоль) при 0 °C, затем по каплям добавляли 4-фторбензоилхлорид (2,78 г, 16,78 ммоль) в ДХМ. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасили водой и экстрагировали тремя порциями ДХМ по 50 мл. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 4,5 г ожидаемого продукта, N-(3-бромфенэтил)-4-фторбензамида **24** в виде белого твердого вещества.

[165] ЖХМС: $(M+H)^+$=322 (214 нм); время удерживания=1,823 мин. Хроматографический метод А

[166] Стадия 2: К смеси N-(3-бромфенэтил)-4-фторбензамида **24** (3,2 г, 9,9 ммоль) в 35 мл $POCl_3$ добавляли P2O5 (95 мг, 0,66 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 160 °C. Нагревали смесь при кипении с обратным холодильником и перемешивали при 110°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили, добавляя ледяную воду. Доводили pH до около 13, постепенно добавляя твердый NaOH. Объединенные водные слои экстрагировали тремя порциями ДХМ по 50 мл. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и

концентрировали с получением ожидаемого продукта, 6-бром-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолина **25** (2 г) в виде коричневого маслянистого вещества.

[167] ЖХМС: $(M+H)^+$=305 (214 нм); время удерживания=1,373 мин. Хроматографический метод A

[168] Стадия 3: 6-бром-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин **25** (2 г, 6,56 ммоль) в MeOH (20 мл) охлаждали до 0 °C и затем добавляли $NaBH_4$ (1 г, 26,24 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали тремя порциями ДХМ по 60 мл. Объединенные ДХМ слои сушили над $Na_2SO_4$ и затем концентрировали раствор при пониженном давлении с получением неочищенного 6-бром-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **26** (2 г).

[169] ЖХМС: $(M+H)^+$=305,7 (254 нм); время удерживания=1,354 мин. Хроматографический метод A

[170] Стадия 4: К раствору 6-бром-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **26** (2 г, 6,55 ммоль) в ДМФА (20 мл), нагретому до 160 °C, добавляли CuCN (2,3 г, 26,2 ммоль). Нагревали смесь при кипении с обратным холодильником и перемешивали при 160°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили, добавляя ледяную воду. Доводили pH до около 13, постепенно добавляя твердый NaOH. Объединенные водные слои экстрагировали тремя порциями ДХМ по 50 мл. Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 165 мг 1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрила **27**.

[171] ЖХМС: $(M+H)^+$=252,9 (214 нм); время удерживания=1,257 мин. Хроматографический метод C

[172] Стадия 5: К раствору 1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрила **27** (165 мг, 0,65 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли (S)-хинуклидин-3-амин (155 мг, 0,78 ммоль), CDI (258 мг, 1,3 ммоль) и $Et_3N$ (0,27 мл, 1,95 ммоль). Перемешивали смесь и нагревали до 60°C в течение 3 часов с получением требуемого соединения, (1-R, S)-6-циано-1-(4-фторфенил)-N-((S)-хинуклидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

[173] ЖХМС: $(M+H)^+$=405,1 (254 нм); время удерживания=1,532 мин. Хроматографический метод D

[174] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя н-гексан, содержащий 0,1% ДЭА/EtOH, содержащий 0,1% ДЭА, на колонке EnantioPak® OD-H (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2014*** (время удерживания=11,208 мин) и ***соединения 2015*** (время удерживания=6,640 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[175] ***Соединение 2014*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=405,1; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,603 мин. Хроматографический метод C

[176] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,76 (с, 1H), 7,66 (дд, *J*=7,6 Гц; 1,2, 1H), 7,36 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,14 (д, *J* =7,2, 4H), 6,56 (с, 1H), 6,36 (д, *J*=6 Гц, 1H), 3,92-3,86 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,22-3,18 (м, 1H), 2,99-2,91 (м, 2H), 2,78-2,74 (м, 2H), 2,63-2,59 (м, 3H), 2,52-2,48 (м, 1H), 1,74 (с, 2H), 1,52-1,48 (м, 2H), 1,23 (с, 1H).

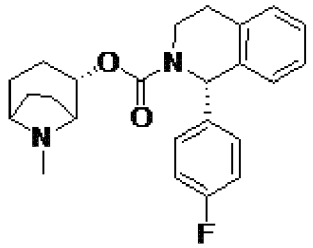
[177] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=2,94 мин, э.и. 100%.

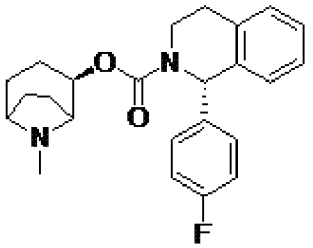
[178] ***Соединение 2015*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=405,0; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,621 мин. Хроматографический метод C

[179] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,76 (с, 1H) 7,66-7,64 (дд, *J*=8 Гц; 6,8 Гц, 1H) 7,36 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,14 (д, *J*=7,2 Гц,4H), 6,55 (с, 1H), 6,36 (д, *J*=6 Гц, 1H), 3,89-3,85 (м, 1H), 3,69-3,65 (м, 1H), 3,35-3,19 (м, 2H), 3,03 (т, *J*=2,4 Гц, 1H), 2,92-2,88 (м, 1H), 2,81-2,79 (м, 2H), 2,67-2,57 (м, 3H), 1,76-1,72 (м, 2H), 1,53-1,51 (м, 2H), 1,32 (с, 1H).

[180] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=3,18 мин, э.и. 100%.

[181] Следующие соединения получали посредством сочетания карбамата с использованием дифосгена, ТЭА в ДМФА с хирально чистым THIQ **5** и рацемическими спиртами:




[182] ***Соединение 2016 и соединение 2017***

[183] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя н-гексан, содержащий 0,1% ДЭА/EtOH, содержащий 0,1% ДЭА, на колонке EnantioPak® AY (20*250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2016*** (время удерживания=7,751 мин) и ***соединения 2017*** (время удерживания=9,033 мин). Стереохимическое назначение (1*S*) у THIQ является абсолютным на основании исходных материалов.

[184] ***Соединение 2016*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=395; чистота=100% (214 нм); время удерживания=2,017 мин. Хроматографический метод C

[185] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,27-7,17 (м, 5H), 7,09-7,00 (м, 3H), 6,30 (с, 1H), 4,90-4,83 (м, 1H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,31-3,25 (м, 2H), 3,17-3,12 (м, 1H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,87-2,75 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,17-2,05 (м, 1H), 2,00-1,81 (м, 3H), 1,80-1,74 (м, 1H), 1,65-1,56 (м, 1H), 1,55-1,47 (м, 1H).

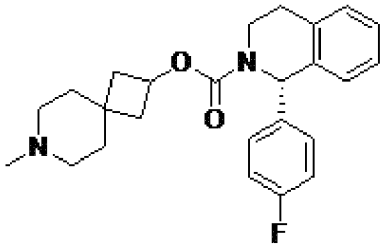
[186] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=1,64 мин), э.и. 100%.

[187] ***Соединение 2017*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=395; чистота=97% (214 нм); время удерживания=2,019 мин. Хроматографический метод C

[188] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,29-7,16 (м, 5H), 7,10-6,99 (м, 3H), 6,41-6,16 (ш,

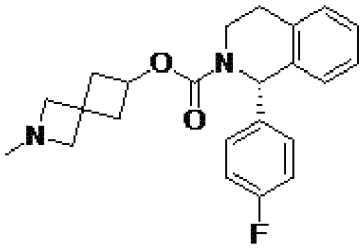
1H), 4,89-4,81 (м, 1H), 3,98 (дт, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 3,42-3,24 (ш, 2H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,99-2,89 (м, 1H), 2,88-2,76 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,16-2,02 (м, 1H), 1,98-1,82 (м, 3H), 1,75 (т, *J*=14,8 Гц, 1H), 1,65-1,48 (м, 3H).

[189] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=1,70 мин, э.и. 100%.



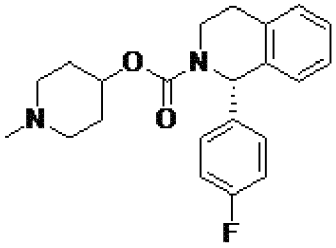
[190] ***Соединение 2018*:** ЖХМС: (M+H)=409; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,975 мин. Хроматографический метод C

[191] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,30-7,16 (м, 5H), 7,09-6,99 (м, 3H), 6,38-6,24 (м, 1H), 5,08-4,99 (м, 1H), 4,05-3,97 (м, 1H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,22-3,02 (м, 4H), 3,01-2,91 (м, 1H), 2,89-2,83 (м, 1H), 2,79 (с, 3H), 2,49-2,41 (м, 2H), 2,06-1,93 (м, 2H), 1,91-1,79 (м, 4H).



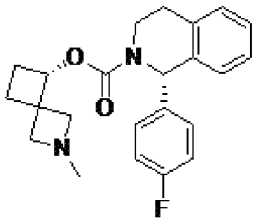
[192] ***Соединение 2019*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=381; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,573 мин. Хроматографический метод B

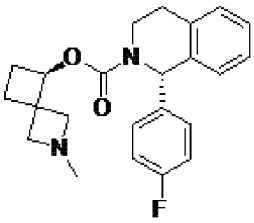
[193] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCL_3$) δ 7,28-6,94 (м, 8H), 6,37-6,30 (м, 1H), 4,91(т, *J*=6,4 Гц, 1H), 4,08-3,92 (м, 5H), 3,20 (тд, *J*=13,6, 3,6 Гц, 1H), 2,98-2,93 (м, 1H), 2,76-2,73 (м, 3H), 2,70 (с, 3H), 2,38-2,33 (м, 2H).



[194] ***Соединение 2020*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=369,1; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,531 мин. Хроматографический метод C

[195] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,20 (с, 1H), 7,23-7,13 (м, 8H), 6,23 (с, 1H), 4,69 (с, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,32 (с, 1H),2,89-2,67 (м, 3H), 2,50 (м, 3H), 2,30 (с, 3H), 1,88-1,86 (м, 2H), 1,69 (м, 1H).





[196] ***Соединение 2021 и соединение 2022***

[197] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® AS (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2021*** (время удерживания=1,29 мин) и ***соединения 2022*** (время удерживания=2,41 мин). Стереохимическое назначение (1S) у THIQ является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение у спироциклического азетидина присвоено исключительно на основании порядка хроматографического элюирования.

[198] ***Соединение 2021*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=381; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,621 мин. Хроматографический метод С

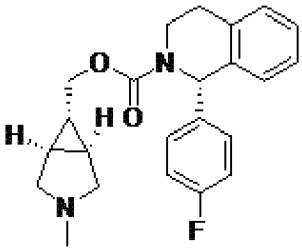
[199] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,38-7,17 (м, 5H), 7,13- 6,98 (м, 3H), 6,44-6,22 (м, 1H), 4,11-4,03 (м, 1H), 3,64-3,38 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,32-3,24 (м, 1H), 3,18-2,94 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 1H), 2,32-2,18 (м, 4H), 2,14-2,01 (м, 1H),1,98-1,81 (м, 2H).

[200] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,3 мин, э.и. 100%.

[201] ***Соединение 2022*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=381; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,600 мин. Хроматографический метод С

[202] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,32-7,17 (м, 5H), 7,16-7,02 (м, 3H), 6,45-6,35 (м, 1H), 4,11-4,03 (м, 1H), 3,52-3,39 (м, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 2H), 3,08-2,92 (м, 1H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,26 (с, 4H), 2,11-1,98 (м, 1H),1,94-1,81 (м, 2H).

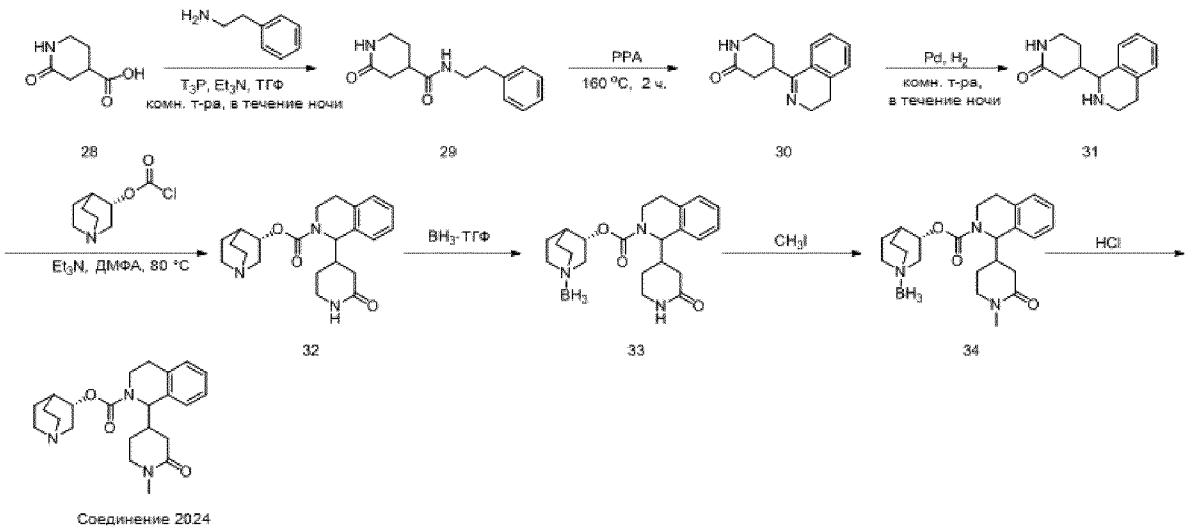
[203] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,28 мин, э.и. 100%.



[204] ***Соединение 2023***: ЖХМС: $(M+H)^+$=381; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,407 мин. Хроматографический метод А

[205] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,12 (м, 4H), 7,02 (д, *J*=7,5 Гц, 3H), 6,32 (д, *J*=39,7 Гц, 1H), 4,03 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 3,74-3,51 (м, 3H), 3,35-3,15 (м, 2H), 3,05-2,91 (м, с, 2H), 2,78 (д, *J*=16,0 Гц, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,09-1,95 (м, с, 1H), 1,46-1,37 (м, 1H), 1,31-1,22 (м, с, 1H).

***Схема 7. Синтез соединения 2024:***




[206] Стадия 1: К раствору 2-оксопиперидин-4-карбоновой кислоты **28** (2,86 г, 20 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли триэтиламин (6,1 г, 60 ммоль), 2-фенилэтанамин (2,54 г, 21 ммоль) и пропилфосфоновый ангидрид (Т3Р, 13,4 г, 21 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Гасили смесь водой (40 мл) и экстрагировали тремя порциями дихлорметана/метанола по 50 мл. Объединенные экстракты сушили с помощью $Na_2SO_4$. Выпаривали растворитель с получением 2-оксо-N-фенэтилпиперидин-4-карбоксамида **29** (3,9 г) в виде белого твердого вещества.

[207] ЖХМС: (M+H)=247; чистота=58% (254 нм); время удерживания=1,163 мин. Хроматографический метод E.

[208] Стадия 2: К 2-оксо-N-фенэтилпиперидин-4-карбоксамиду **29** (3.9 г, 15,9 ммоль) добавляли полифосфорную кислоту (10 мл). Перемешивали смесь в течение ночи при 160 °C. Охлаждали смесь до 25°C и гасили ледяной водой (100 мл), подщелачивали с помощью NaOH (10% водн.) до pH=11 и экстрагировали тремя порциями дихлорметана/метанола по 100 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением 4-(3,4-дигидроизохинолин-1-ил)пиперидин-2-она **30** (2,6 г) в виде желтого твердого вещества.

[209] ЖХМС: (M+H)=229; чистота=72% (254 нм); время удерживания=1,020 мин, 1,093 мин. Хроматографический метод C1.

[210] Стадия 3: Суспензию 4-(3,4-дигидроизохинолин-1-ил)пиперидин-2-она **30** (2,6 г, 11,4 ммоль) и 5% палладия на углероде (0,13 г) в EtOH (40 мл) перемешивали в атмосфере водорода. После завершения реакции смесь фильтровали и выпаривали растворитель с получением 4-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)пиперидин-2-она **31** (2,4 г) в виде желтого маслянистого вещества.

[211] ЖХМС: (M+H)=231; чистота=89% (214 нм); время удерживания=0,996 мин. Хроматографический метод E.

[212] Стадия 4: К раствору 14-(1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил)пиперидин-2-она **31** (460 мг, 2,0 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли (S)-хинуклидин-3-илкарбонохлоридат (570 мг, 3 ммоль) и ТЭА (606 мг, 6,0 ммоль). Перемешивали смесь при 80°C в течение 2 часов.

Охлаждали смесь до 25°C и добавляли воду (20 мл). Экстрагировали смесь тремя порциями дихлорметана/метанола (20/1) по 20 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали жидкостной препаративной хроматографией (подвижная фаза: A:$H_2O$ (10 мМ $NH_4HCO_3$) B: MeCN, градиент: 5%-95% B за 1,2 мин, скорость потока: 2,0 мл/мин, колонка: XBridge C18 50*4,6 мм, 3,5 мкм, температура печи: 40 °C, УФ 214, масса 100-1000) с получением (S)-хинуклидин-3-ил-1-(2-оксопиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **32** (182 мг) в виде белого твердого вещества.

[213] ЖХМС: (M+H)=384; чистота=95% (214 нм); время удерживания=1,210 мин. Хроматографический метод A1.

[214] Стадия 5: Раствор (S)-хинуклидин-3-ил-1-(2-оксопиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **32** (182 мг, 0,475 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) охлаждали до -78 °C, и затем по каплям добавляли комплекс борана-тетрагидрофурана (0,95 мл, 0,95 ммоль, 1 М). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли 20 мл воды и экстрагировали тремя порциями дихлорметана по 30 мл. Объединенные органические слои сушили с помощью $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением боранового комплекса **33** (100 мг) в виде желтого маслянистого вещества.

[215] ЖХМС: (M-H)=396; чистота=81% (214 нм); время удерживания=1,531 мин. Хроматографический метод E.

[216] Стадия 6: Раствор **33** (100 мг, 0,25 ммоль) в ДМФА (2 мл) охлаждали до 0°C и затем по частям добавляли гидрид натрия (13 мг, 0,312 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа и затем добавляли йодметан (0,017 мл, 0,286 ммоль, 2,28 г/мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, гасили водой (10 мл) и экстрагировали тремя порциями дихлорметана/метанола (20/1) по 30 мл. Объединенные органические слои сушили с помощью $Na_2SO_4$. Выпаривали растворитель с получением соединения **34** (45 мг) в виде желтого маслянистого вещества.

[217] ЖХМС: (M+H)=412; чистота=72% (254 нм); время удерживания=1,332 мин. Хроматографический метод C1.

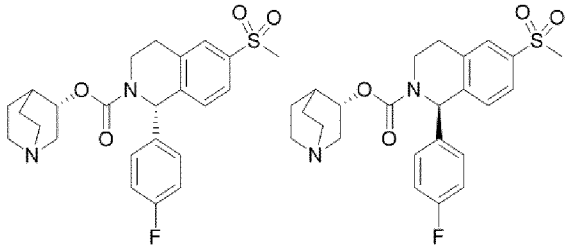
[218] Стадия 7: К раствору **34** (45 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (1 мл, 12 ммоль, 12 М). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Подщелачивали смесь с помощью NaOH (10% водн.) до pH=8 и экстрагировали тремя порциями дихлорметана/метанола по 30 мл (20/1). Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографическим методом ВЭЖХ. (Подвижная фаза: A: $H_2O$ (10 мМ $NH_4HCO_3$) B: MeCN, градиент: 5%-95% B за 1,2 мин, скорость потока: 2,0 мл/мин, колонка: XBridge C18 50*4,6 мм, 3,5 мкм, температура печи: 40 °C, УФ 214, масса: 100-1000) с получением (S)-хинуклидин-3-ил-1-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, **соединения 2024**.

[219] ***Соединение 2024*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=398; чистота=100% (214 нм); время

удерживания=1,347 мин. Хроматографический метод C

[220] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,35-7,27 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 3H), 5,15-5,09 (т, *J*=6,4 Гц, 1H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,31-3,16 (м, 5H), 3,15-3,04 (м, 1H), 3,03-2,92 (м, 1H), 2,90-2,81 (м, 3H), 2,79-2,70 (м, 4H), 2,42-2,27 (м, 2H), 2,24 - 2,00 (м, 2H), 1,99-1,83 (м, 2H), 1,43-1,28 (м, 2H).

[221] Следующие соединения получали общим способом GP-4.



***Соединение 2025 и соединение 2026***

[222] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя EtOH, содержащим 0,2% аммиака в метаноле, на колонке EnantioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2025*** (время удерживания=19,134 мин) и ***соединения 2026*** (время удерживания=24,694 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элиюрования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[223] ***Соединение 2025***: ЖХМС: $(M+H)^+$=459; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,344 мин. Хроматографический метод A

[224] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,83 (с, 1H), 7,73 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,40 (шс, 1H), 7,20 (дд, *J*=11,6, 8,8 Гц, 4H), 6,38 (с, 1H), 4,68-4,60 (шс, 1H), 4,01-3,90 (м, 1H), 3,22 (с, 4H), 3,11-3,03 (м, 2H), 3,02-2,92 (шс, 2H), 2,75-2,66 (м, 2H), 2,63-2,54 (м, 2H), 1,95-1,86 (шс, 1H), 1,63-1,54 (шс, 1H), 1,48-1,44 (шс, 1H), 1,27-1,16 (шс, 2H).

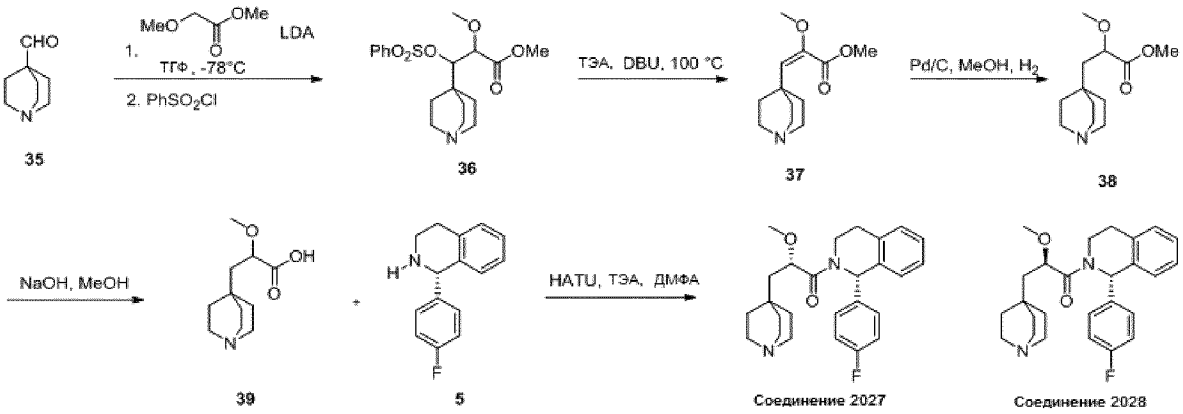
[225] Хиральная СЖХ: н-гексан (содержащий 0,1% ДЭА)/EtOH (содержащий 0,1% ДЭА) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=19,134 мин, э.и. 100%.

[226] ***Соединение 2026***: ЖХМС: $(M+H)^+$=459; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,367 мин. Хроматографический метод A

[227] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,37 (с, 1H), 7,91-7,65 (м, 2H), 7,54-7,42 (м, 1H), 7,41-7,05 (м, 4H), 6,38 (с, 1H), 4,98-4,77 (шс, 1H), 3,46-3,31 (шс, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,11-2,84 (м, 7H), 2,81-2,67 (шс, 1H), 2,25-2,10 (шс, 1H), 2,01-1,53 (м, 4H).

[228] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака в метаноле, на колонке ENANTIOPAK® AS (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=24,694 мин), э.и. 95%

***Схема 8. Синтез соединения 2027 и соединения 2028***




[229] Стадия 1: Добавляли LDA (3 мл, 5,9 ммоль) к раствору метил-2-метоксиацетата (3 мл, 5,9 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78 °C. После перемешивания в течение 30 минут по каплям добавляли раствор хинуклидин-4-карбальдегида (700 мг, 5 ммоль) в ТГФ (5 мл). Перемешивали смесь в течение 2 часов при -78 °C. Затем добавляли $PhSO_2Cl$ (0,64 мл, 5 ммоль) и оставляли полученную смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение ночи. Реакцию гасили насыщенным солевым раствором и экстрагировали 3×60 мл порциями этилацетата. Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали в вакууме с получением 400 мг метил-2-метокси-3-(фенилсульфонилокси)-3-(хинуклидин-4-ил)пропаноата **36** в виде желтого маслянистого вещества.

[230] ЖХМС: $(M+H)^+$=384; чистота=72% (214 нм); время удерживания =1,602 мин, Хроматографический метод E.

[231] Стадия 2: Метил-2-метокси-3-(фенилсульфонилокси)-3-(хинуклидин-4-ил)пропаноат со стадии 1 (400 мг, 1,0 ммоль) смешивали с ТЭА (2,3 мл) и DBU (0,6 мл) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали смесь в вакууме с получением 100 мг метил-2-метокси-3-(хинуклидин-4-ил)акрилата **37** в виде желтого маслянистого вещества.

[232] ЖХМС: $(M+H)^+$=226; чистота=70% (214 нм); время удерживания =1,590 мин, Хроматографический метод E.

[233] Стадия 3: Добавляли Pd/C (40 мг) к раствору метил-2-метокси-3-(хинуклидин-4-ил)акрилата **37** (100 мг, 0,4 ммоль). Перемешивали смесь в течение ночи в атмосфере $H_2$. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением 100 мг метил-2-метокси-3-(хинуклидин-4-ил)пропаноата **38** в виде желтого маслянистого вещества.

[234] ЖХМС: $(M+H)^+$=228; время удерживания =1,560 мин, Хроматографический метод E.

[235] Стадия 4: Смесь метил-2-метокси-3-(хинуклидин-4-ил)пропаноата **38** (100 мг, 0,4 ммоль) в NaOH (5 н. водн.) (1 мл), MeOH (1 мл) и ТГФ (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Удаляли растворитель под вакуумом и доводили pH до ~5 с помощью 1 н. водного раствора HCl. Смесь концентрировали. Добавляли MeOH (5 мл). Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением 60 мг метил-2-метокси-3-(хинуклидин-4-ил)пропановой кислоты **39** в виде желтого твердого вещества.

[236] ЖХМС: $(M+H)^+$=214; время удерживания =0,801 мин, хроматографический метод E.

[237] Стадия 5: Добавляли ТЭА (49 мкл, 0,3 ммоль) к смеси 2-метокси-3-(хинуклидин-4-ил)пропановой кислоты **39** (52 мг, 0,2 ммоль), (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5** (40 мг, 0,2 ммоль) и HATU (80 мг, 0,2 ммоль) в ДМФА (1 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением диастереомеров в форме смеси.

[238] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2 метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® OZ (20*250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2027*** (время удерживания=2,97 мин) и ***соединения 2028*** (время удерживания=3,53 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина является абсолютным на основании использования хиральных исходных материалов (**5**). Стереохимическое назначение в положении 2 амидной алкокси-группы основано на порядке элюирования и присвоено случайным образом.

[239] ***Соединение 2027*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=423; чистота=96% (214 нм); время удерживания=1,413 мин. Хроматографический метод A1

[240] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,28 (д, *J*=4,0 Гц, 2H), 7,27-7,21 (м, 3H), 7,04 (дд, *J*=18,0, 8,8 Гц, 3H), 6,80 (с, 1H), 4,34 (дд, *J*=9,6, 2,8 Гц, 1H), 4,16 (ддд, *J*=13,2, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 3,54-3,44 (м, 1H), 3,29 (с, 3H), 3,12-3,00 (м, 1H), 2,99-2,86 (м, 7H), 1,67 (дд, *J*=14,8, 9,2 Гц, 1H), 1,62-1,53 (м, 5H), 1,40 (дд, *J*=14,8, 2,8 Гц, 1H), 1,34-1,30 (м, 1H).

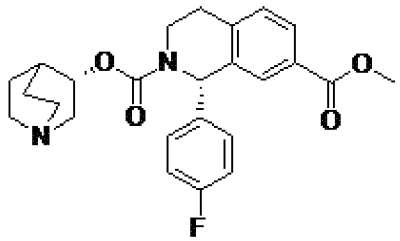
[241] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=3,70 мин, э.и. 94%.

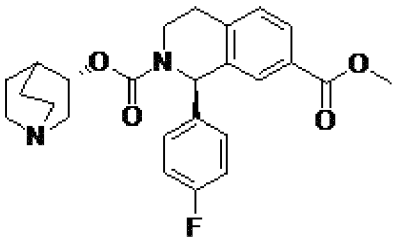
[242] ***Соединение 2028*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=423; чистота=98% (214 нм); время удерживания=1,548 мин. Хроматографический метод C1

[243] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,28 (д, *J*=4,0 Гц, 2H), 7,25-7,18 (м, 3H), 7,07-7,00 (м, 3H), 6,87 (с, 1H), 4,35 (дд, *J*=9,6, 2,4 Гц, 1H), 4,16-4,08 (м, 1H), 3,46-3,38 (м, 1H), 3,21 (с, 3H), 3,13-3,03 (м, 1H), 2,98-2,87 (м, 7H), 1,64 (дд, *J*=14,8, 9,2 Гц, 1H), 1,60-1,50 (м, 5H), 1,39 (дд, *J*=14,8, 2,4 Гц, 1H), 1,34-1,30 (м, 1H).

[244] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=3,72 мин, э.и. 95%.

[245] Следующие соединения получали общим способом GP-4.




***Соединение 2029 и соединение 2030***

[246] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя н-гексан, содержащий 0,1% ДЭА/EtOH, содержащий 0,1% ДЭА, на колонке EnantioPak® IC (20*250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2029*** (время удерживания=9,185 мин) и ***соединения***

***2030*** (время удерживания=7,471 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[247] ***Соединение 2029***: ЖХМС: $(M+H)^+$=439; чистота=99% (214 нм); время удерживания=1,450 мин. Хроматографический метод A1

[248] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,89 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,38 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 2H), 7,07 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,41 (с, 1H), 4,86-4,79 (м, 1H), 4,09 (дт, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,48-3,36 (ш, 1H), 3,27 (дд, *J*=14,4, 8,4 Гц, 1H), 3,09-2,70 (м, 7H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,96-1,72 (м, 2H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,52 (с, 1H).

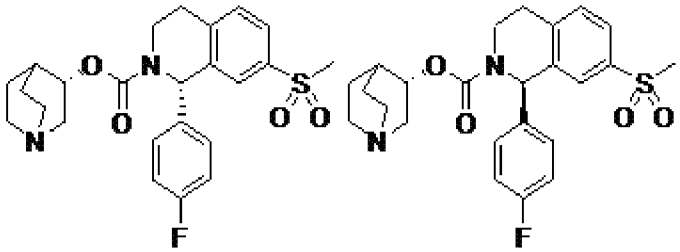
[249] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,95 мин), э.и. 100%.

[250] ***Соединение 2030***: ЖХМС: $(M+H)^+$=601; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,456 мин. Хроматографический метод A1

[251] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,90 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 2H), 7,07 (с, 2H), 6,41 (с, 1H), 4,86-4,79 (м, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,50-3,36 (ш, 1H), 3,24 (дд, *J*=14,4, 8,4 Гц, 1H), 3,10-2,66 (м, 7H), 2,10-2,04 (м, 1H), 1,88 (с, 1H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,58-1,46 (м, 1H).

[252] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=3,83 мин, э.и. 96%.

[253] Следующие соединения получали общим способом GP-4.




***Соединение 2031 и соединение 2032***

[254] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя EtOH, содержащий 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2031*** (время удерживания=29,368 мин) и ***соединения 2032*** (время удерживания=36,186 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[255] ***Соединение 2031***: ЖХМС: (M+H)+=459; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,524 мин. Хроматографический метод C

[256] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,81-7,70 (м, 2H), 7,54 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,37-

7,13 (м, 4H), 6,44 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,13-3,04 (м, 1H), 3,02-2,93 (м, 2H), 2,80-2,53 (м, 5H), 1,96-1,85 (м, 1H), 1,75-1,54 (м, 2H), 1,53-1,39 (м, 2H), 1,28-1,24 (м, 1H).

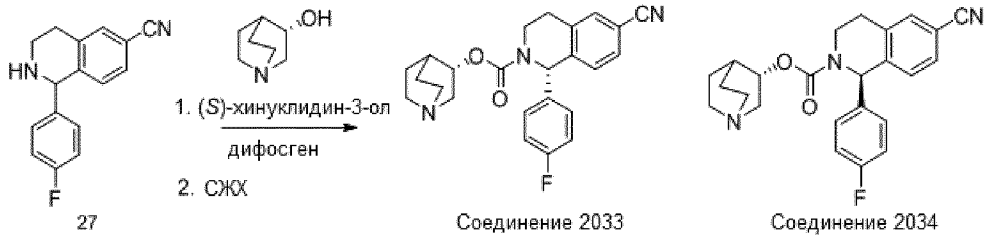
[257] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=29,331 мин, э.и. 100%.

[258] ***Соединение 2032***: ЖХМС: $(M+H)^+$=459; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,536 мин. Хроматографический метод C

[259] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,79 (д, *J*=7,5 Гц, 2H), 7,53 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,40-7,13 (м, 4H), 6,43 (с, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,11-3,03 (м, 1H), 3,02-2,87 (м, 2H), 2,79-2,53 (м, 5H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,64-1,54 (м, 1H), 1,52-1,42 (м, 1H), 1,38-1,28 (м, 2H).

[260] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=35,477 мин, э.и. 100%.

***Схема 9. Синтез соединения 2033 и соединения 2034***




[261] Стадия 1: стадия A: К раствору (S)-хинуклидин-3-ола (76,32 мг, 1,03 ммоль) в MeCN (9 мл) добавляли дифосген (278 мг, 1,72 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем концентрировали раствор при пониженном давлении с получением белого твердого вещества.

[262] Стадия B: К раствору 1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-карбонитрила **27** (100 мг, 0,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли неочищенное соединение со стадии A при 80 °C в течение ночи с получением ожидаемого соединения.

[263] ЖХМС: $(M+H)^+$=406,1 (214 нм); время удерживания=1,50 мин. Хроматографический метод D

[264] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке EnantioPak® OZ (4,6*100*5 мкм), с получением ***соединения 2033*** (время удерживания=4,46 мин) и ***соединения 2034*** (время удерживания=2,72 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элиюрования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[265] ***Соединение 2033*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=406,1; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,491 мин. Хроматографический метод C

[266] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,67 (с, 1H), 7,56 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,29 (д, *J*=8 Гц, 3H), 7,08 (т, *J* =8,8 ГЦ, 2H), 6,14 (с, 1H), 4,88 (с, 1H), 4,13-4,07 (м, 1H), 3,40-3,36 (м, 1H),

3,07-2,87 (м, 8H), 2,16 (с, 1H), 1,89-1,70 (м, 3H), 1,64-1,56 (м, 1H)

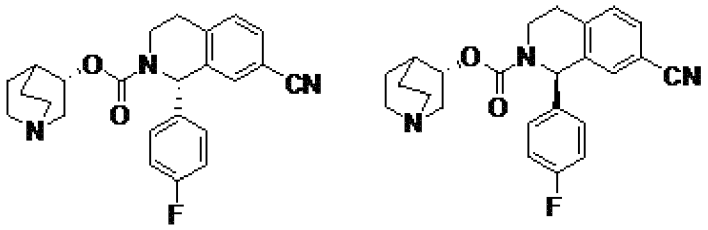
[267] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,91 мин, э.и. 100%.

[268] ***Соединение 2034*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=406,1; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,505 мин. Хроматографический метод C

[269] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,67 (с, 1H), 7,58-7,55 (дд, *J*=8 Гц; 1,2Гц, 1H), 7,31-7,28 (м, 3H), 7,10-7,06 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 4,92-4,81 (м, 1H), 4,63 (с, 1H), 4,06-1,05 (м, 1H), 3,30-3,13 (м, 1H), 3,01-2,78 (м, 7H), 2,08-2,07 (м, 1H), 1,79-1,77 (м, 2H), 1,66-1,65 (м, 1H), 1,52-1,51 (м, 1H)

[270] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=3,78 мин), э.и. 99%.

[271] Аналогичным образом получали следующие соединения:




***Соединение 2035 и соединение 2036***

[272] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя EtOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2035*** (время удерживания=1,97 мин) и ***соединения 2036*** (время удерживания=3,62 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элиюрования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[273] ***Соединение 2035*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=406,0; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,547 мин. Хроматографический метод C

[274] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,61 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H) 7,27 (с, 2H), 7,09 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,42 (с, 1H), 4,85-4,83 (м, 1H), 4,11-4,05 (м, 1H), 3,09-2,99 (м, 3H), 2,90-2,78 (м, 6H), 2,10-2,04 (м, 2H), 1,80-1,79 (м, 1H), 1,64-1,66 (м, 1H), 1,53-1,51 (м, 1H).

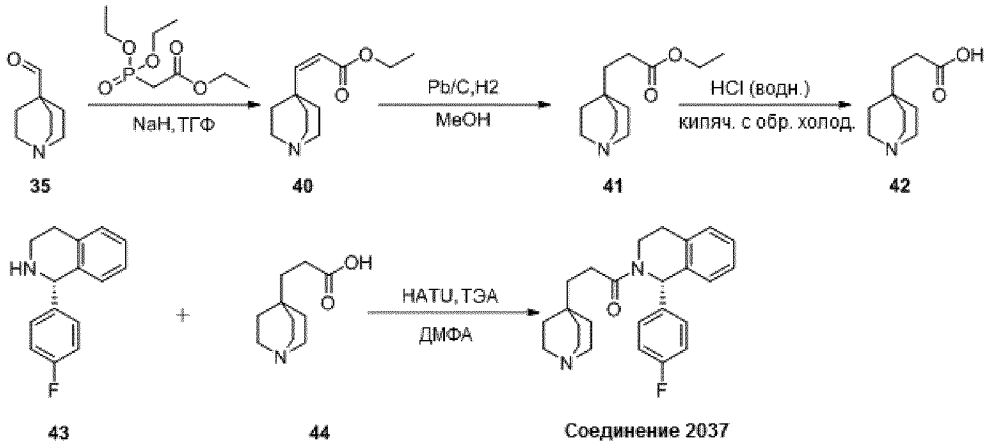
[275] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,97 мин, э.и. 100%.

[276] ***Соединение 2036* :** ЖХМС: $(M+H)^+$=406,2; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,444 мин. Хроматографический метод C

[277] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,63-7,55 (м, 2H), 7,46 (д, *J*=8 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 7,11-7,09 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,07-2,94 (м, 9H), 2,21-2,19 (м, 1H), 2,05-1,75 (м, 2H), 1,65-1,61 (м, 2H).

[278] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=3,62 мин, э.и. 100%.

***Схема 10. Синтез соединения 2037***




[279] Стадия 1: К раствору хинуклидин-4-карбальдегида **35** (280 мг, 2 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли NaH (60%, 120 мг, 3 ммоль) и этил-2-(диэтоксифосфорил)ацетат (492 мг, 2,2 ммоль). Перемешивали смесь при 35°C в течение 1,5 часа. К полученной смеси добавляли 1 н. $NH_4Cl$ (10 мл) и экстрагировали тремя порциями ДХМ по 10 мл. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (Z)-этил-3-(хинуклидин-4-ил)акрилата **40** (310 мг) в виде белого твердого вещества.

[280] ЖХМС: $(M+H)^+$=210; время удерживания=1,035 мин. Хроматографический метод C

[281] Раствор (Z)-этил-3-(хинуклидин-4-ил)акрилата (209 мг, 1 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 1 атм. $H_2$. Перемешивали смесь при 35°C в течение 3,5 часа. Фильтровали смесь и концентрировали органическую фазу при пониженном давлении с получением требуемого продукта, этил-3-(хинуклидин-4-ил)пропаноата **41** (200 мг) в виде желтого маслянистого вещества.

[282] ЖХМС: $(M+H)^+$=212; время удерживания=1,107 мин. Хроматографический метод C

[283] Стадия 3: К раствору этил-3-(хинуклидин-4-ил)пропаноата **41** (200 мг, 0,95 ммоль) в воде (2 мл) по каплям добавляли 10 мл концентрированной хлористоводородной кислоты. Перемешивали смесь при кипении с обратным холодильником в течение 2,5 часа и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта, 3-(хинуклидин-4-ил)пропановой кислоты (180 мг, выход 98,4%) в виде желтого маслянистого вещества.

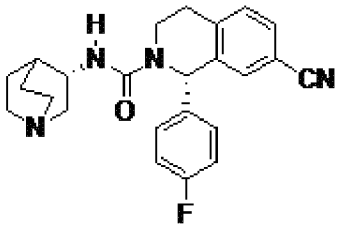
[284] ЖХМС: (M+H)=184; время удерживания=1,215 мин. Хроматографический метод C

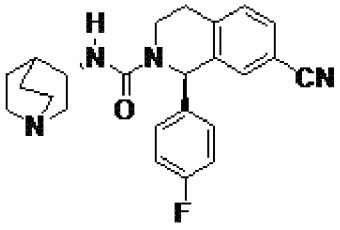
[285] Стадия 4: ***Соединение 2037*** получали общим способом GP-5 синтеза амида.

[286] ***Соединение 2037*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=393; (214 нм); время удерживания=1,675 мин. Хроматографический метод C

[287] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,41 (с, 1H), 7,21 (д, $J$=47,5 Гц, 7H), 6,66 (с, 1H),

3,41 (д, *J*=47,4 Гц, 2H), 3,15 (с, 5H), 3,02-2,68 (м, 2H), 2,38 (д, *J*=11,2 Гц, 2H), 1,85 (д, J=105,6 Гц, 1H), 1,58 (д, J=31,4 Гц, 7H), 1,43-1,23 (м, 1H).




***Соединение 2038 и соединение 2039***

[288] 7-Циано-1-(4-фторфенил)-N-((S)-хинуклидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид получали общим способом GP-1, используя энантиомерно чистый (S)-хинуклидин-3-амин.

[289] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя CO2/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® AD-H (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2038*** (время удерживания=1,92 мин) и ***соединения 2039*** (время удерживания=4,17 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элиюрования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[290] ***Соединение 2038*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=405,1; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,587 мин. Хроматографический метод C

[291] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,70 (м, 2H), 7,47 (д, *J*=8,4 Гц, 1H) 7,14 (д, *J*=7,2 Гц, 4H), 6,54 (с, 1H), 6,36 (д, *J*=6 Гц, 1H), 3,87-3,83 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H),, 3,06-3,02 (м, 1H), 2,96-2,92 (м, 2H), 2,84-2,78 (м, 2H), 2,68-2,50 (м, 3H), 1,76-1,74 (м, 2H), 1,54-1,51 (м, 2H),1,26-1,21 (м, 1H).

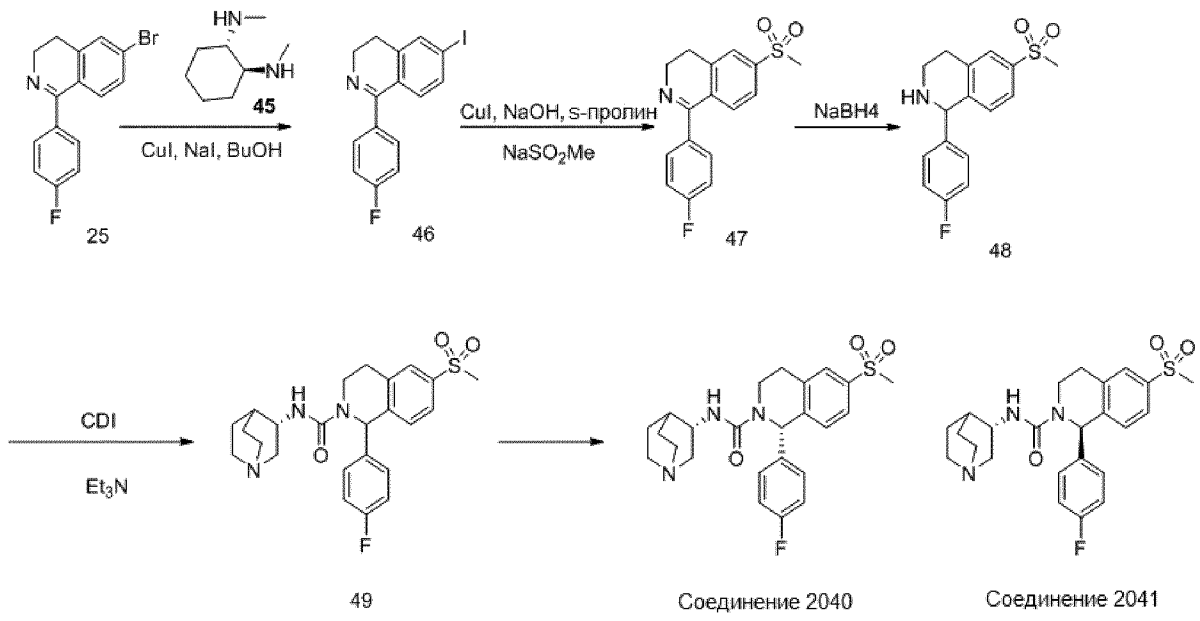
[292] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=1.34 мин, э.и. 100%.

[293] ***Соединение 2039*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=405,1; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,599 мин. Хроматографический метод C

[294] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,16-7,70 (м, 2H), 7,47 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,14 (д, *J*=7,6 Гц, 4H), 6,55 (с, 1H), 6,38 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,87-3,82 (м, 1H), 3,69-3,64 (м, 1H), 3,26-3,21 (м, 1H), 3,06-2,94 (м, 3H), 2,82-2,78 (м, 2H), 2,67-2,64 (м, 3H), 1,77 (с, 2H), 1,57-1,52 (м, 2H), 1,29-1,24 (м, 1H).

[295] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=7,71 мин, э.и. 100%.

***Схема 11. Синтез соединения 2040 и соединения 2041***




[296] Стадия 1: В колбе объединяли 6-бром-1-(4-фторфенил)-3, 4-дигидроизохинолин **25** (1,52 г, 5 ммоль), йодид меди (I) (95 мг, 0,5 ммоль) и йодид натрия (1,5 мг, 10 ммоль). Добавляли бутан-1-ол (20 мл) и транс-(1R,2R)-N, N'-бисметил-1,2-циклогександиамин **45** (142 мг, 1 ммоль) и продували полученную суспензию аргоном (подповерхностное барботирование) в течение 5 минут. Реакционную смесь нагревали до 130°C и перемешивали в течение 22 часов. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разделяли между этилацетатом (60 мл) и насыщенным солевым раствором (60 мл). Органический слой промывали дополнительным количеством насыщенного солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (загрузка на твердый $SiO_2$), используя градиент EtOAc/PE, с получением 1-(4-фторфенил)-6-йод-3,4-дигидроизохинолина **46** (1 г).

[297] ЖХМС: $(M+H)^+$=352 (УФ 214 нм); время удерживания =1,40 мин. Хроматографический метод E

[298] Стадия 2: В колбе объединяли 1-(4-фторфенил)-6-йод-3,4-дигидроизохинолин **46** (1 г, 2,8 ммоль), йодид меди (I) (60 мг, 0,3 ммоль), L-пролин (68 мг, 0,6 ммоль), гидроксид натрия (24 мг, 0,6 ммоль) и натриевую соль метансульфоновой кислоты (398 мг, 3,9 ммоль). Добавляли ДМСО (10 мл) и продували полученную суспензию аргоном (подповерхностное барботирование) в течение 5 минут. Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 часов. Неочищенный материал фильтровали через целит. Концентрировали фильтрат и очищали препаративной обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя градиентом ацетонитрил/вода (с 0,05% ТФК в качестве модификатора), с получением 1-(4-фторфенил)-6-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолина **47** (606 мг).

[299] ЖХМС: $(M+H)^+$=304 (УФ 214 нм); время удерживания =1,088 мин. Хроматографический метод E

[300] Стадия 3: К смеси 1-(4-фторфенил)-6-(метилсульфонил)-3,4-дигидроизохинолина **47** (303 мг, 1 ммоль) в MeOH (6 мл) добавляли $NaBH_4$ (152 мг, 4

ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли остаток водой (10 мл), и экстрагировали тремя порциями этилацетата по 10 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили и концентрировали с получением 1-(4-фторфенил)-6-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **48** (220 мг).

[301] ЖХМС: $(M+H)^{+}$=306, время удерживания: 1,24 мин. Хроматографический метод E

[302] Стадия 4: Промежуточное соединение **49** получали аналогично общему способу GP-1. К смеси 1-(4-фторфенил)-6-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (160 мг, 0,52 ммоль) и ТЭА (158 мг, 1,56 ммоль), растворенной в ДМФА (5 мл), добавляли (S)-хинуклидин-3-амин (66 мг, 0,52 ммоль) и CDI (168 мг, 1,04 ммоль), перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли ледяной водой (20 мл), экстрагировали двумя порциями этилацетата по 20 мл. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-фторфенил)-6-(метилсульфонил)-N-((S)-хинуклидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида **49** (70 мг).

[303] Диастереомеры продукта **49** разделяли хиральной СЭЖХ, элюируя EtOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2040*** (время удерживания=18,039 мин) и ***соединения 2041*** (время удерживания=23,573 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элиюрования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[304] ***Соединение 2040***: ЖХМС: $(M+H)^{+}$=458; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,292 мин. Хроматографический метод A

[305] $^{1}$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,83 (с, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,43 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 3H), 6,59 (с, 1H), 6,42 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 3,96-3,84 (м, 1H), 3,74-3,64 (шс, 1H), 3,26-3,19 (м, 4H), 3,12-2,93 (м, 3H), 2,89-2,77 (м, 2H), 2,73-2,57 (м, 3H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,55 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,30 (с, 1H).

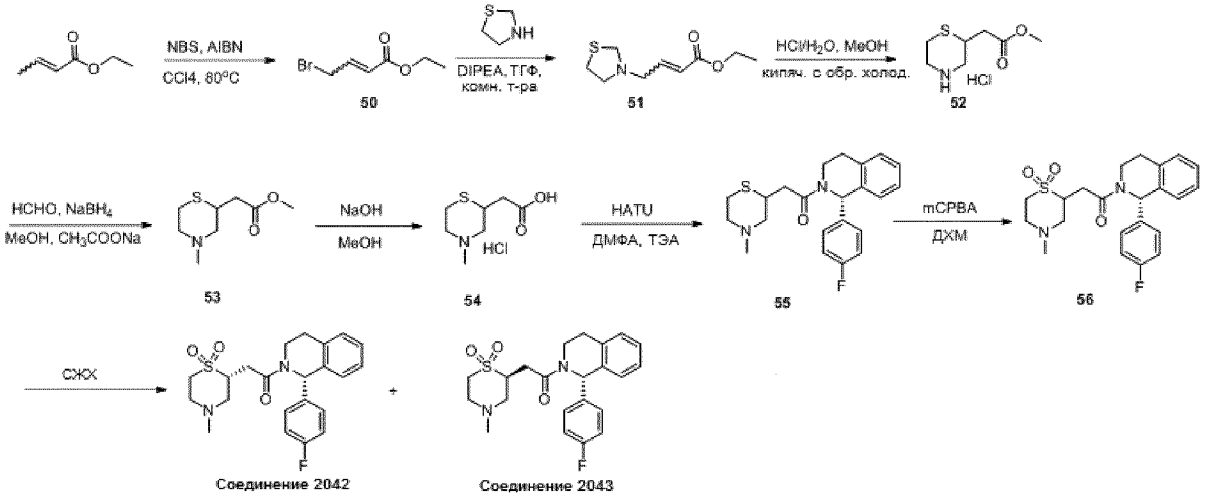
[306] Хиральная СЖХ: н-гексан (содержащий 0,1% ДЭА)/EtOH (содержащий 0,1% ДЭА) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=18,039 мин.

[307] ***Соединение 2041***: ЖХМС: $(M+H)^{+}$=458; чистота=98,2% (214 нм); время удерживания=1,287 мин. Хроматографический метод A

[308] $^{1}$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,83 (с, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (дд, *J*=7,1, 3,0 Гц, 4H), 6,58 (с, 1H), 6,39 (д, *J*=6,2 Гц, 1H), 3,90 (дд, *J*=11,7, 6,3 Гц, 1H), 3,7-3,63 (шс, 1H), 3,22 (с, 4H), 3,02 (ддд, *J*=19,8, 15,9, 7,4 Гц, 3H), 2,86 (д, *J*=16,6 Гц, 2H), 2,70-2,60 (м, 3H), 1,76 (д, *J*=2,9 Гц, 1H), 1,72-1,64 (шс, 1H), 1,58-1,48 (м, 2H), 1,37-1,32 (м, 1H).

[309] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке ENANTIOPAK® AS (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=23,573 мин.

***Схема 12: Синтез соединения 2042 и соединения 2043***




[310] Стадия 1: К раствору этилбут-2-еноата (5 г, 43,8 ммоль) В $CCl_4$ (75 мл) добавляли NBS (9,35 г, 52,6 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 5 минут при указанной температуре добавляли AIBN (0,36 г, 2,2 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 80°C в течение 16 часов. После охлаждения фильтровали реакционную смесь. Фильтрат разбавляли ДХМ (50 мл) и промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органические слои сушили и концентрировали. Неочищенное соединение перегоняли с получением этил-4-бромбут-2-еноата **50** (5,24 г, 27,1 ммоль) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[311] ЖХМС: $(M+1)^+$=192; время удерживания=1,73 мин. Хроматографический метод B

[312] Стадия 2: К раствору тиазолидина (5,6 г, 62,7 ммоль) и DIPEA (18,8 мл,114 ммоль) в ТГФ (120 мл) добавляли этил-4-бромбут-2-еноат **50** (11 г, 57 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали и разбавляли фильтрат EtOAc (100 мл). Раствор промывали водой, затем насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc: от 10:1 до 5:1) с получением этил-4-(тиазолидин-3-ил)бут-2-еноата **51** (10,1 г, 50 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

[313] ЖХМС: $(M+1)^+$=202; время удерживания=1,41 мин. Хроматографический метод C1

[314] Стадия 3: Этил-4-(тиазолидин-3-ил)бут-2-еноат **51** (2,5 г, 12,4 ммоль) суспендировали в 6 M HCl (20 мл) и MeOH (2 мл). Нагревали смесь до 100°C в течение 24 часов. После охлаждения концентрировали реакционную смесь с получением неочищенного гидрохлорида метил-2-(тиоморфолин-2-ил)ацетата **52** (2,22 г, 10,5 ммоль) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

[315] ЖХМС: $(M+1)^+$=176; время удерживания=0,62 мин. Хроматографический метод B

[316] Стадия 4: К раствору гидрохлорида метил-2-(тиоморфолин-2-ил)ацетата **52** (2,2 г, 10,4 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли ацетат натрия (0,94 г, 11,4 ммоль) и 37% $CH_2O$ (1,01 г, 12,5 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем медленно добавляли $NaBH_4$ (0,79 г, 20,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Концентрировали смесь и растворяли остаток в воде, и экстрагировали четырмя порциями ДХМ/MeOH (10:1) по 30 мл. Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на силикагелевой колонке (PE/EtOAc: 1:2) с получением неочищенного метил-2-(4-метилтиоморфолин-2-ил)ацетата **53** (380 мг, 2,2 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

[317] ЖХМС: $(M+1)^+$=190; время удерживания=1,702 мин. Хроматографический метод C1

[318] Стадия 5: К раствору метил-2-(4-метилтиоморфолин-2-ил)ацетата **53** (340 мг, 1,8 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 2 н. NaOH (2,7 мл, 5,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь подкисляли 6 н. раствором HCl до pH 3 и затем концентрировали. Остаток дважды суспендировали в 20 мл MeOH/ДХМ (1:5, 20) и затем фильтровали. Объединенный фильтрат концентрировали с получением неочищенного гидрохлорида 2-(4-метилтиоморфолин-2-ил)уксусной кислоты **54** (410 мг), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[319] ЖХМС: $(M+1)^+$=176; время удерживания=0,33 мин. Хроматографический метод C1

[320] Стадия 6: К раствору гидрохлорида 2-(4-метилтиоморфолин-2-ил)уксусной кислоты **54** (380 мг, 1,79 ммоль) и ТЭА (0,75 мл, 0.27 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавляли HATU (680 мг, 1,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов, затем добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (407 мг, 1,79 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(4-метилтиоморфолин-2-ил)этанона **55** (263 мг, 0,68 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[321] ЖХМС: $(M+1)^+$=385; время удерживания=1,846 мин. Хроматографический метод C

[322] Стадия 7: К раствору 1-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(4-метилтиоморфолин-2-ил)этанона **55** (250 мг, 0,65 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли mCPBA (230 мг, 1,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением соединения **56** (173 мг, 0,41 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[323] ЖХМС: $(M+1)^+$=417; время удерживания=1,423 мин. Хроматографический метод B

[324] Стадия 8: Соединение **56** (173 мг, 0,41 ммоль) разделяли с помощью СЖХ с получением ***соединения 2042*** (0,1 ммоль) и ***соединения 2043*** (0,08 ммоль).

[325] Условия хиральной СЖХ: прибор: SFC-80 (Thar, Waters); колонка: OD 20*250 мм, 10 мкм (Daicel); температура колонки: 35 ºC; подвижная фаза: $CO_2$/MEOH (0,2% метанольный раствор аммиака)=75/25; скорость потока: 80 г/мин; обратное давление: 100 бар; длина волны обнаружения: 214 нм; время цикла: 4,5 мин.

[326] ***Соединение 2042*:** ЖХМС: $(M+1)^+$=417; время удерживания=1,404 мин. Хроматографический метод C

[327] $^1$H ЯМР (400 Гц, $CD_3OD$): δ 7,23-7,16 (м, 5H), 7,09-6,96 (м, 3H), 6,79 (с, 1 H), 3,99-3,92 (м, 2H), 3,81-3,72 (м, 2H), 3,56-3,41(м, 2H), 3,31-3,24 (м, 5H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,95-2,85 (м, 2H), 2,79-2,73 (м, 1H), 2,59-2,53 (м, 1H).

[328] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=6,89 мин, э.и. 100%.

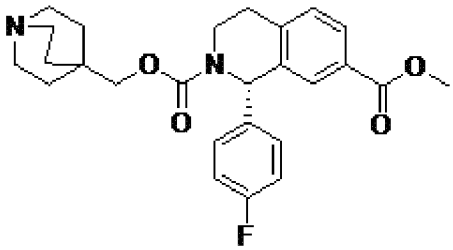
[329] ***Соединение 2043*:**

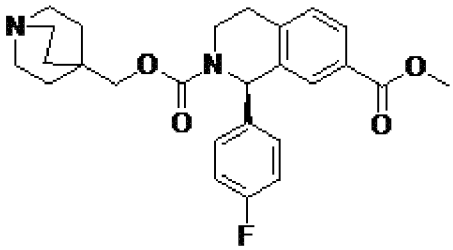
[330] ЖХМС: $(M+1)^+$=417; время удерживания=1,402 мин. Хроматографический метод C

[331] $^1$H ЯМР (400 Гц, $CD_3OD$): δ 7,23-7,16 (м, 5H), 7,07-6,95 (м, 3H), 6,77 (с, 1 H), 4,10-3,98 (м, 2H), 3,89-3,81 (м, 2H), 3,62-3,46(м, 2H), 3,36-3,31 (м, 4H), 3,17-2,81 (м, 4H), 2,68-2,63 (м, 1H).

[332] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=12,277 мин, э.и. 98%.

[333] Следующие соединения получали общим способом GP-4.





***Соединение 2044 и соединение 2045***

[334] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащей 1% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® AD (20*250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2044*** (время удерживания=1,79 мин) и ***соединения 2045*** (время удерживания=2,53 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[335] ***Соединение 2044*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=453; (214 нм); время удерживания=1,521 мин. Хроматографический метод C1

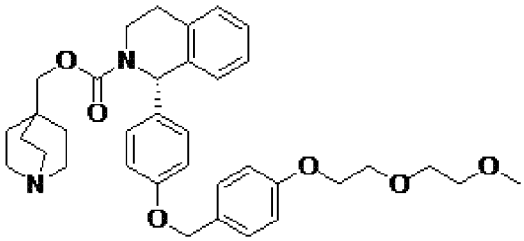
[336] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,90 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 2H), 7,07 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,40 (с, 1H), 4,04 (дт, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 3,08-2,99 (м, 1H), 2,98-2,88 (м, 7H), 1,52 (с, 6H).

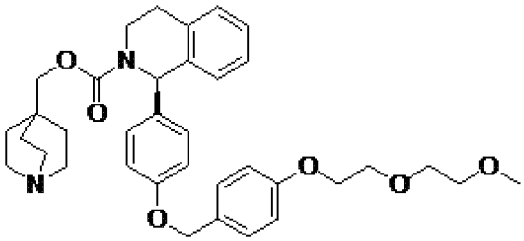
[337] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=4,02 мин, э.и. 100%.

[338] ***Соединение 2045*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=453; (214 нм); время удерживания=1,467 мин. Хроматографический метод A1

[339] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,90 (дд, *J*=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,39 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 2H), 7,07 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,39 (с, 1H), 4,04 (дт, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 3,09-2,88 (м, 8H), 1,52 (с, 6H).

[340] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=5,47 мин, э.и. 99%.





Соединение ***2046 и соединение 2047***

[341] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащей 0,5 метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® OJ (20*250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2046*** (время удерживания=10,257 мин) и ***соединения 2047*** (время удерживания=15,024 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[342] ***Соединение 2046*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=601; (214 нм); время удерживания=1,550 мин. Хроматографический метод A1

[343] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,34 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,25-7,16 (м, 3H), 7,16-7,04 (ш, 3H), 6,98-6,89 (м, 4H), 6,27 (шс, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,16-4,12 (м, 2H), 4,02-3,87 (м, 3H), 3,86-3,82 (м, 2H), 3,72-3,68 (м, 2H), 3,60-3,56 (м, 2H), 3,38 (с, 4H), 3,09-3,00 (ш, 6H), 3,00-2,90 (м, 1H), 2,88-2,79 (м, 1H), 1,60 (с, 6H).

[344] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=11,478 мин.

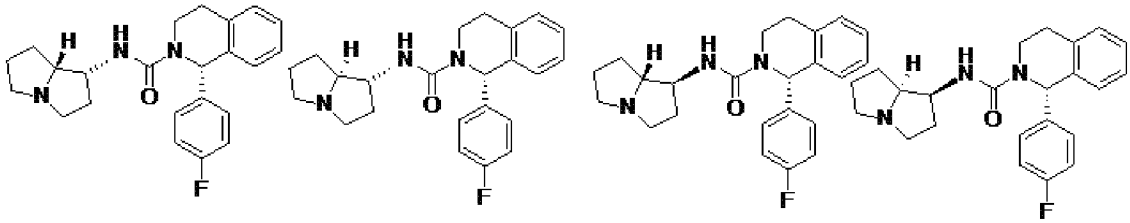
[345] ***Соединение 2047*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=601; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,551 мин. Хроматографический метод A1

[346] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,34 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,25-7,22 (м, 2H), 7,22-7,17 (м, 1H), 7,16-7,06 (ш, 3H), 6,98-6,89 (м, 4H), 6,27 (шс, 1H), 4,98 (с, 2H), 4,13 (т, *J*=4,4 Гц, 2H), 4,02-3,90 (м, 3H), 3,84 (т, *J*=4,4 Гц, 2H), 3,72-3,68 (м, 2H), 3,60-3,56 (м, 2H), 3,38 (с, 4H), 3,09 (шс, 6H), 3,02-2,91 (м, 1H), 2,89-2,79 (м, 1H), 1,64 (с, 6H).

[347] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке

ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=14,779 мин.

[348] Следующие соединения получали способом GP-1:



***Соединения 2048, 2049, 2050 и 2051***

[349] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащей 0,5 метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® OJ (20*250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2048*** (время удерживания=5,745 мин) ***соединения 2049*** (время удерживания=7,682 мин), ***соединения 2050*** (время удерживания=18,212 мин) и ***соединения 2051*** (время удерживания=24,619 мин). Стереохимическое назначение (*S*) в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на использовании хирального THIQ, а стереохимические назначения в пирролизидиновых центрах присвоены случайным образом на основании порядка хроматографического элюирования.

[350] ***Соединение 2048*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=380,2; (214 нм); время удерживания=1,442 мин. Хроматографический метод С

[351] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,27-7,15 (м, 6H), 7,05-7,00 (м, 2H), 6,4 (с, 1H), 4,39-4,37 (м, 1H), 3,81-3,78 (м, 2H), 3,46-3,31 (м, 1H), 3,16-3,12 (м, 1H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,87-2,75 (м, 2H), 2,81-2,67 (м, 2H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, 1H), 1,72-1,70 (м, 2H), 1,52-1,45 (м, 1H).

[352] Хиральная СЖХ: н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=30:70 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=5,745 мин, э.и. 100%.

[353] ***Соединение 2049*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=380,2; (214 нм); время удерживания=1,431 мин. Хроматографический метод С

[354] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,56 (с, 1H), 7,28-7,15 (м, 6H), 7,19-7,00 (м, 2H), 6,48 (с, 1H), 4,44-4,35 (м, 2H), 3,79-3,50 (м, 2H), 3,48-3,33 (м, 2H), 3,07-2,94 (м, 3H), 2,82-2,77 (м, 1H), 2,28-2,09 (м, 3H), 1,95-1,90 (м, 3H)

[355] Хиральная СЖХ: н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=30:70 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=7,682 мин, э.и. 100%.

[356] ***Соединение 2050*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=380,2; (214 нм); время удерживания=1,463 мин. Хроматографический метод С

[357] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,27-7,17 (м, 6H), 7,03-6,99 (т, *J*=8,4Гц, 2H), 6,46 (с, 1H), 4,39-4,37 (м, 1H), 3,91-3,86 (дд, *J*=14,4 Гц, *J*=6,8 Гц, 2H), 3,66-3,59 (м, 1H), 3,33-3,26 (м, 2H), 3,15-3,11 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,68-2,57 (м, 3H), 2,13-2,08 (м, 1H), 1,93-1,90 (м, 2H), 1,83-1,65 (м, 3H).

[358] Хиральная СЖХ: н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=30:70 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=18,212 мин, э.и. 100%.

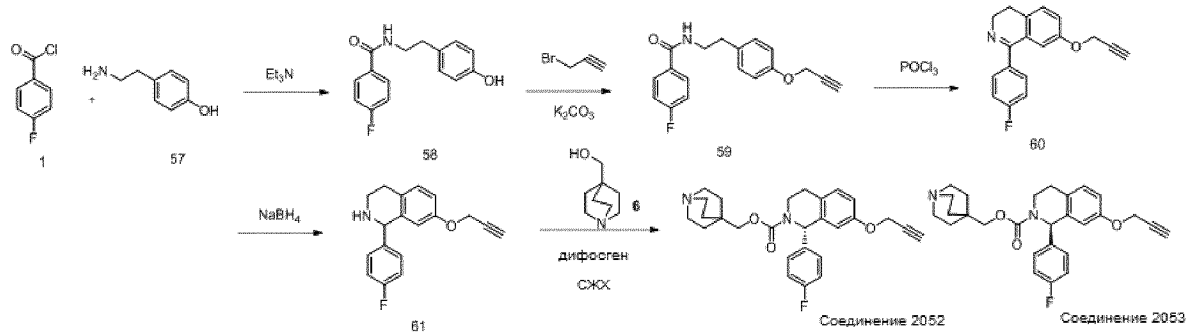
[359] ***Соединение 2051*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=380,2; (214 нм); время удерживания=1,458

мин. Хроматографический метод С

[360] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,27-7,15 (м, 6H), 6,90 (т, *J*=8,8Гц, 2H), 6,4 (с, 1H), 3,91-3,86 (дд, *J*=14,4Гц, *J*=6,4Гц 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,33-3,27 (м, 1H), 3,22-3,20 (м, 2H), 2,89-2,80 (м, 2H), 2,68-2,58 (м, 3H), 2,14-2,10 (м, 1H), 1,90-1,63 (м, 5H)

[361] Хиральная СЖХ: н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=30:70 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=24,619 мин, э.и. 100%.

***Схема 13. Синтез соединения 2052 и соединения 2053***




[362] Стадия 1: К раствору 4-(2-аминоэтил)фенола **57** (164 мг, 1,2 ммоль) в 4 мл ДХМ добавляли $Et_3N$ (150 мг, 1,5 ммоль), затем медленно добавляли 4-фторбензоилхлорид **1** (158 мг, 1 ммоль) в 1 мл ДХМ. После добавления перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду, чтобы погасить реакцию, и экстрагировали смесь двумя порциями ДХМ по 10 мл. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали с получением 4-фтор-N-(4-гидроксифенэтил)бензамида **58** (250 мг), который напрямую использовали без дополнительной очистки.

[363] ЖХМС: $(M+H)^+$=260 (214 нм); время удерживания=1,388 мин. Хроматографический метод А

[364] Стадия 2: К раствору 4-фтор-N-(4-гидроксифенэтил)бензамида **58** (250 мг, 0,96 ммоль) в 4 мл ДМФА добавляли $K_2CO_3$ (265 мг, 1,92ммоль). Затем медленно добавляли 3-бромпроп-1-ин (172 мг, 1,45 ммоль) в 1 мл ДМФА. После завершения добавления перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду, чтобы погасить реакцию, и экстрагировали смесь двумя порциям ДХМ по 10 мл. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали на силикагелевой колонке (PE:EA=3:1) с получением 4-фтор-N-(4-(проп-2-инилокси)фенэтил)бензамида **59** (240 мг) в виде твердого вещества.

[365] ЖХМС: $(M+H)^+$=298 (214 нм); время удерживания=1,728 мин. Хроматографический метод А

[366] Стадия 3: В круглодонной колбе объемом 100 растворяли 4-фтор-N-(4-(проп-2-инилокси)фенэтил)бензамид **59** (200 мг, 0,67 ммоль) в 5 мл $POCl_3$, затем добавляли $P_2O_5$ (190 мг, 1,34 ммоль). Нагревали смесь при кипении с обратным холодильником в течение четырех часов. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, затем подщелачивали до pH 10 с помощью NaOH (2 н.). Экстрагировали смесь тремя порциями ДХМ по 20 мл и сушили объединенные органические фазы. Полученный материал концентрировали с

получением 150 мг 1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-инилокси)-3,4-дигидроизохинолина **60** в виде желтого твердого вещества.

[367] ЖХМС: $(M+H)^+$=280 (214 нм); время удерживания=1,343 мин. Хроматографический метод А

[368] Стадия 4: К раствору 1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-инилокси)-3,4-дигидроизохинолина **60** (150 мг, 0,54 ммоль) в 5 мл MeOH добавляли $NaBH_4$ (61 мг, 1,62 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение двух часов, удаляли растворитель в вакууме и разбавляли смесь 10 мл ДХМ. Промывали смесь насыщенным раствором $NaHCO_3$ и 15 мл воды. Органическую фазу сушили и концентрировали с получением 150 мг 1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-инилокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **61**, который использовали без дополнительной очистки.

[369] ЖХМС: $(M+H)^+$=282 (214 нм); время удерживания=1,361 мин. Хроматографический метод А

[370] Стадия 5: К раствору **61** (141 мг, 1 ммоль) в 3 мл $CH_3CN$ добавляли дифосген (218 мг, 1,1 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение одного часа. Раствор становился прозрачным, и растворитель удаляли с получением белого твердого вещества для следующей стадии. Полученное белое твердое вещество растворяли в 5 мл ДМФА, добавляли спирт **6** (225 мг, 0,8 ммоль) и $Et_3N$ (303 мг, 3 ммоль). Нагревали смесь до 80°C в течение ночи. Добавляли 10 мл воды и экстрагировали смесь тремя порциями ДХМ по 10 мл. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ и СЖХ с получением (S)-хинуклидин-4-илметил-1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-инилокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

[371] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя н-гексан, содержащий 0,1% ДЭА/EtOH, содержащий 0,1% ДЭА, на колонке EnantioPak® AY (20*250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2052*** (время удерживания=7,751 мин) и ***соединения 2053*** (время удерживания=9,033 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[372] ***Соединение 2052*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=449; ; время удерживания=1,648 мин. Хроматографический метод С

[373] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22-7,19 (м, 2H), 7,14 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,00-6,97 (м, 2H), 6,89 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,40 (шс, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,09-3,86 (м, 3H), 3,37-3,20 (м, 2H), 3,02-2,95 (м, 6H), 2,75-2,71 (м, 1H), 2,48 (с, 1H), 1,63-1,60 (м, 6H).

[374] Хиральная СЖХ: н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=40:60 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=12,733 мин, э.и. 100%.

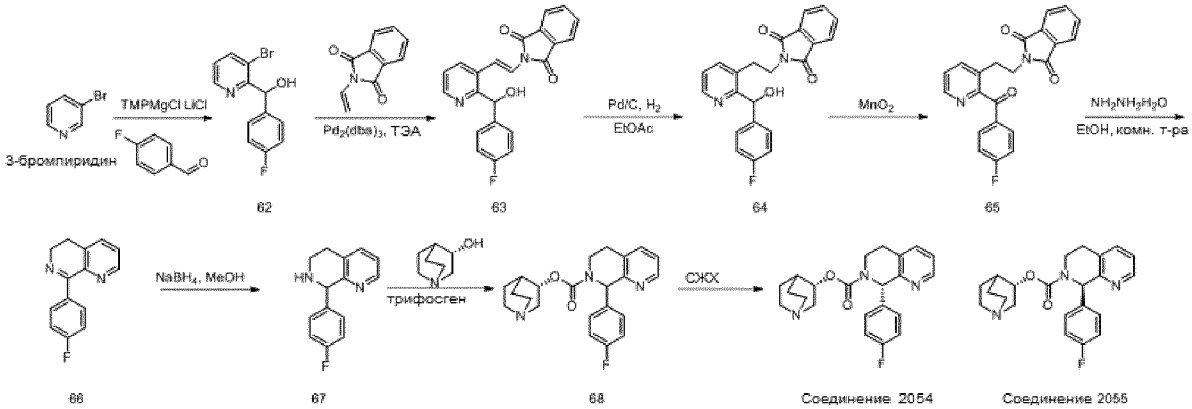
[375] ***Соединение 2053*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=449; ; время удерживания=1,670 мин. Хроматографический метод С

[376] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21-7,18 (м, 2H), 7,13 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,99-6,95

(м, 2H), 6,88 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 6,39 (шс, 1H), 4,63 (с, 2H), 4,09-3,82 (м, 3H), 3,25-3,21 (м, 1H), 2,96-2,91 (м, 7H), 2,75-2,69 (м, 1H), 2,47 (с, 1H), 1,49-1,37 (м, 6H).

[377] Хиральная СЖХ: н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=40:60 на колонке ENANTIOPAK® IG и (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=16,955 мин, э.и. 100%.

***Схема 14. Синтез соединения 2054 и соединения 2055***




[378] Стадия 1: К раствору 3-бромпиридина (30 г, 190 ммоль) в сухом ТГФ (300 мл) по каплям добавляли TMPMgCl·LiCl (228 мл, 228 ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 30 минут при указанной температуре в реакционную смесь по каплям добавляли раствор 4-фторбензальдегида (26 г, 209 ммоль) в ТГФ (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь выливали в ледяную воду (300 мл) и экстрагировали EtOAc (150 мл x 3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc, от 20:1 до 10:1) с получением (3-бромпиридин-2-ил)(4-фторфенил)метанола **62** (13,79 г, 48,9 ммоль) в виде оранжевого твердого вещества.

[379] ЖХМС: $(M+1)^+$=283; время удерживания=1,53 мин. Хроматографический метод D

[380] Стадия 2: К раствору (3-бромпиридин-2-ил)(4-фторфенил)метанола **62** (13,79 г, 48,9 ммоль), 2-винилизоиндолин-1,3-диона (9,31 г, 53,8 ммоль), ТЭА (13,6 мл, 98 ммоль), CyJohnPhos (1,71 г, 4,9 ммоль) в ДМФА (250 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (2,24 г, 2,4 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и наполняли $N_2$. Затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток суспендировали в EtOAc/PE (2:1, 50 мл) и перемешивали в течение 5 минут. Твердое вещество собирали фильтрованием и сушили с получением (E)-2-(2-(2-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)винил)изоиндолин-1,3-диона **63** (11 г, 29 ммоль) в виде коричневого твердого вещества.

[381] ЖХМС: $(M+1)^+$=375; время удерживания=1,478 мин. Хроматографический метод A2

[382] Стадия 3: К суспензии (E)-2-(2-(2-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)винил)изоиндолин-1,3-диона **63** (3,45 г, 9,7 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли 10% Pd/C (0,8 г, 0,7 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и затем наполняли водородом.

Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением 2-(2-(2-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона **64** (1,99 г, 4,4 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

[383] ЖХМС: $(M+1)^+$=377; время удерживания=1,543 мин. Хроматографический метод D

[384] Стадия 4: К раствору 2-(2-(2-((4-фторфенил)(гидрокси)метил)пиридин-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона **64** (1,99 г, 5,3 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли $MnO_2$ (4,6 г, 53 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 38°C и перемешивали в течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали фильтрат с получением 2-(2-(2-(4-фторбензоил)пиридин-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона **65** (1,62 г, 4,4 ммоль) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

[385] ЖХМС: $(M+1)^+$=375; время удерживания=1,772 мин. Хроматографический метод A2

[386] Стадия 5: К суспензии 2-(2-(2-(4-фторбензоил)пиридин-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона **65** (1,62 г, 9,7 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли 85% $H_2NNH_2{\cdot}H_2O$ (0,76 г, 13 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 8-(4-фторфенил)-5,6-дигидро-1,7-нафтиридина **66** (1,4 г, 6,2 ммоль) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

[387] ЖХМС: $(M+1)^+$=227; время удерживания=1,536 мин. Хроматографический метод C

[388] Стадия 6: Неочищенное соединение 8-(4-фторфенил)-5,6-дигидро-1,7-нафтиридин **66** (1,4 г, 6,2 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). Затем медленно добавляли $NaBH_4$ (0,47 г, 12,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в воде (30 мл). Экстрагировали смесь EtOAc (50 мл x 3). Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина **67** (566 мг, 2,48 ммоль) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

[389] ЖХМС: $(M+1)^+$=229; время удерживания=1,374 мин. Хроматографический метод C

[390] Стадия 7: К суспензии (S)-хинуклидин-3-ола (200 мг, 1,58 ммоль) в сухом $CH_3CN$ (10 мл) добавляли трифосген (232 мг, 0,79 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали до 25°C в течение 2 часов. Концентрировали реакционную смесь и растворяли остаток в сухом ДМФА (10 мл). Затем в реакционную смесь добавляли ТЭА (0,33 мл, 2,37 ммоль) и 8-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин **67** (180 мг, 0,79 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-хинуклидин-3-ил-8-(4-фторфенил)-5,6-дигидро-1,7-нафтиридин-7(8H)-карбоксилата **68** (20 мг, 0,05 ммоль) в виде коричневого

маслянистого вещества.

[391] ЖХМС: $(M+1)^+$=382; время удерживания=1,63 мин. Хроматографический метод D

[392] Стадия 8: (S)-хинуклидин-3-ил-8-(4-фторфенил)-5,6-дигидро-1,7-нафтиридин-7(8H)-карбоксилат **68** (28 мг, 0,07 ммоль) разделяли с помощью СЖХ с получением ***соединения 2054*** (0,02 ммоль) и ***соединения 2055*** (0,004 ммоль).

[393] Условия хиральной СЖХ: прибор: SFC-80 (Thar, Waters); колонка: IG 20*250 мм, 10 мкм (Daicel); температура колонки: 35 ºC; подвижная фаза: $CO_2$/ MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака)=40/60; скорость потока: 80 г/мин; обратное давление: 100 бар; длина волны обнаружения: 214 нм; время цикла: 10 мин; раствор образца: 28 мг, растворенные в 8 мл метанола; объем введения пробы: 4,5 мл.

[394] ***Соединение 2054***: ЖХМС: $(M+1)^+$=382; время удерживания=1,325 мин. Хроматографический метод A2

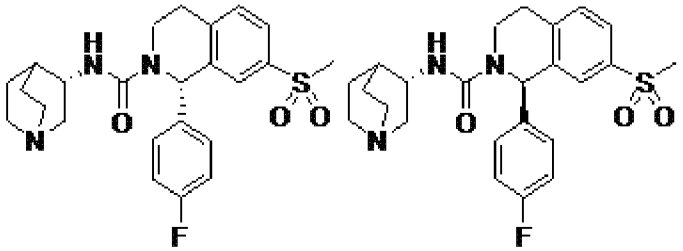
[395] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,40 (д, *J*=3,6 Гц, 1H), 7,76 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J*=4,8, 7,6 Гц, 1H), 7,23 (ш, 2H), 7,07 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,42 (ш, 1H), 4,87-4,83 (м, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 1H), 3,11-3,03 (м, 1H), 2,95-2,73 (м, 6H), 2,11 (д, 2,8 Гц, 1H), 1,86-1,76 (м, 2H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,57-1,50 (м, 1H).

[396] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,41 мин.

[397] ***Соединение 2055*:** ЖХМС: $(M+1)^+$=382; время удерживания=1,391 мин. Хроматографический метод E

[398] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,41 (д, *J*=4 Гц, 1H), 7,77 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,38-7,08 (м, 5H), 6,45-6,35 (м, 1H), 4,89-4,84 (м, 1H), 4,14-4,02 (м, 1H), 6,62-3,49 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 1H), 2,95-2,71 (м, 7H), 2,09 (ш, 1H), 1,91-1,76 (м, 2H), 1,66-1,62 (м, 1H), 1,55-1,50 (м, 1H).

[399] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% метанольный раствор аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=3,51 мин.




***Соединение 2056 и соединение 2057***

[400] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя EtOH, содержащей 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2056*** (время удерживания=2,4 мин) и ***соединения 2057*** (время удерживания=13,29 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка

хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[401] ***Соединение 2056***: ЖХМС: $(M+H)^+$=458. Время удерживания=1,338 мин. Хроматографический метод С

[402] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,79 (дд, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,72-7,68 (шс, 1H), 7,54 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,20-7,13 (м, 4H), 6,62 (с, 1H), 6,40 (д, J=6,1 Гц, 1H), 3,90 (дт, J=13,1, 4,8 Гц, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,25-3,21 (м, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,14-3,06 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 1H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,75-2,61 (м, 4H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,75-1,66 (м, 1H), 1,63-1,48 (м, 2H), 1,34-1,26 (м, 1H).

[403] Хиральная СЖХ: MeOH/CAN=1/1 (0,1% ДЭА) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,45 мин, э.и. 100%.

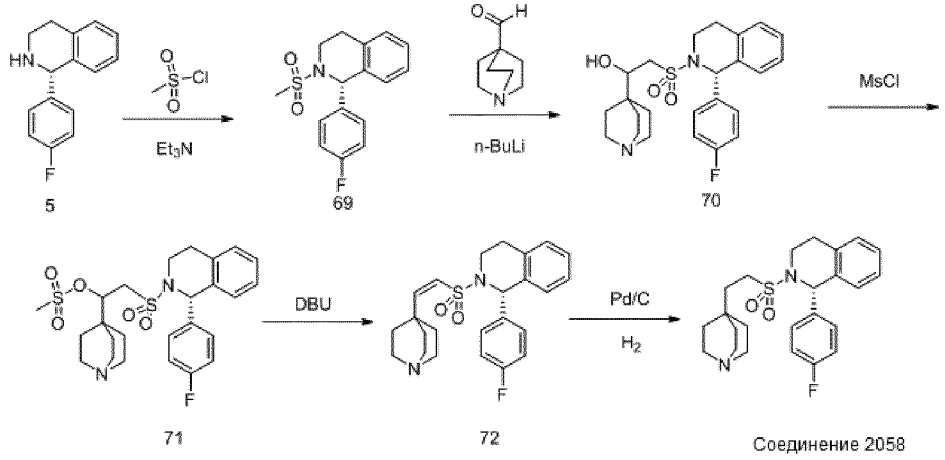
***Соединение 2057***:

[404] ЖХМС: $(M+H)^+$=458; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,353 мин. Хроматографический метод С

[405] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,79 (дд, J=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,2 Гц, 4H), 6,67-6,61 (шс, 1H), 6,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,90 (дт, J=12,9, 4,9 Гц, 1H), 3,73-3,61 (м, 1H), 3,26-3,22 (м, 1H), 3,19 (с, 3H), 3,09-2,92 (м, 2H), 2,89-2,75 (м, 2H), 2,72-2,58 (м, 3H), 2,57-2,53 (м, 1H), 1,82-1,69 (м, 2H), 1,62-1,45 (м, 2H), 1,33-1,25 (м, 1H).

[406] Хиральная СЖХ: MeOH/CAN=1/1 (0,1% ДЭА) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=13,25 мин, э.и. 100%.

***Схема 15. Синтез соединения 2058***




[407] Стадия 1: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (454 мг, 2 ммоль) в 4 мл ДХМ добавляли $Et_3N$ (404 мг, 4 ммоль), затем медленно добавляли метансульфонилхлорид (342 мг, 1,5 ммоль) в 1 мл ДХМ. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду, чтобы погасить реакцию, и экстрагировали смесь двумя порциями ДХМ по 10 мл. Объединенные органические фазы сушили, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта **69** (550 мг), который использовали в следующих реакциях без дополнительной очистки.

[408] ЖХМС: $(M+H)^+$=305 (214 нм); время удерживания=1,373 мин.

Хроматографический метод А

[409] Стадия 2: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-2-(метилсульфонил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **69** (152 мг, 0,5 ммоль) в 4 мл сухого ТГФ, охлажденному до -78 °С, в атмосфере азота медленно добавляли n-BuLi (2,5 М в гексане, 0,24 мл). Перемешивали смесь при -78°С в течение 10 минут, добавляли хинуклидин-4-карбальдегид (278 мг, 2 ммоль) в 1 мл ТГФ и оставляли смесь взаимодействовать, уравновешиваясь до комнатной температуры. Через 10 часов реакционную смесь разбавляли 10 мл ЕА и добавляли 5 мл воды. Экстрагировали смесь тремя порциями ЕА по 10 мл и промывали объединенные органические слои 10 мл насыщенного солевого раствора, сушили и концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 10 мг 2-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-илсульфонил)-1-(хинуклидин-4-ил)этанола **70** в виде белого твердого вещества.

[410] ЖХМС: $(M+H)^+$=445 (214 нм); время удерживания=1,483 мин. Хроматографический метод А

[411] Стадия 3: К раствору 2-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-илсульфонил)-1-(хинуклидин-4-ил)этанола **70** (111 мг, 0,25 ммоль) в 2 мл ДХМ добавляли $Et_3N$ (51 мг, 0,5 ммоль). Затем медленно добавляли метансульфонилхлорид (57 мг, 0,5 ммоль) в 1 мл ДХМ. После добавления перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду, чтобы погасить реакцию, и экстрагировали смесь двумя порциями ДХМ по 10 мл. Объединенные органические слои сушили, фильтровали и концентрировали с получением требуемого продукта **71** (131 мг), который использовали в следующих реакциях без дополнительной очистки.

[412] ЖХМС: $(M+H)^+$=523 (214 нм); время удерживания=1,619 мин. Хроматографический метод А

[413] Стадия 4: К раствору 2-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-илсульфонил)-1-(хинуклидин-4-ил)этилметансульфоната **71** (131 мг, 0,25 ммоль) в 5 мл ТГФ добавляли DBU (76 мг, 0,5 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь разбавляли 10 мл ЕА и добавляли 5 мл воды. Экстрагировали смесь тремя порциями ЕА по 10 мл. Объединенные органические слои промывали 10 мл насыщенного солевого раствора, сушили и концентрировали с получением 107 мг (S, E)-4-(2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-илсульфонил)винил)хинуклидина **72** в виде белого твердого вещества, которое использовали в следующих реакциях без дополнительной очистки.

[414] ЖХМС: $(M+H)^+$=427 (214 нм); время удерживания=1,585 мин. Хроматографический метод А

[415] **Стадия 5:** К раствору (S, E)-4-(2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-илсульфонил)винил)хинуклидина **72** (107 мг, 0,25 ммоль) в 5 мл безводного EtOH добавляли 15 мг Pd/C и помещали реакционную смесь в атмосферу водорода. Нагревали смесь до 50 °С. После завершения реакции смесь фильтровали и концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-4-(2-(1-(4-

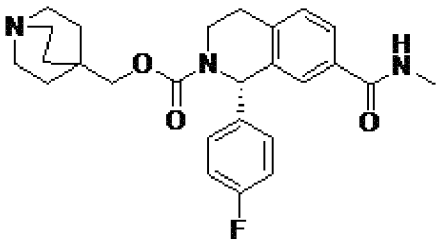
фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-илсульфонил)этил)хинуклидина, **соединения 2058**.

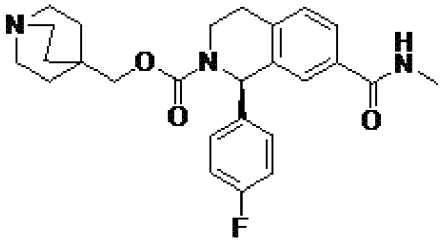
[416] ЖХМС: $(M+H)^+$=429 (214 нм); время удерживания=1,578 мин. Хроматографический метод A

[417] ***Соединение 2058*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=429; время удерживания=1,863 мин. Хроматографический метод C

[418] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,31-7,27 (м, 5H), 7,10-7,05 (м, 3H), 6,08 (с, 1H), 3,86-3,82 (м, 1H), 3,39-3,35 (м, 1H), 3,10-3,06 (м, 1H), 2,91-2,85 (м, 9H), 1,62-1,58 (м, 1H), 1,50-1,26 (м, 7H).

[419] Следующие соединения получали общим способом GP-3:





***Соединение 2059 и 2060***

[420] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя н-гексаном (0,1% об./об. ДЭА):EtOH (0,1% об./об. ДЭА), 10:90, на колонке EnantioPak® IG (4,6×250 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2059** (время удерживания 14,03 мин) и **соединения 2060** (время удерживания 19,99 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на порядке хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[421] ***Соединение 2059*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 452; время удерживания 1,290 мин по хроматографическому методу E

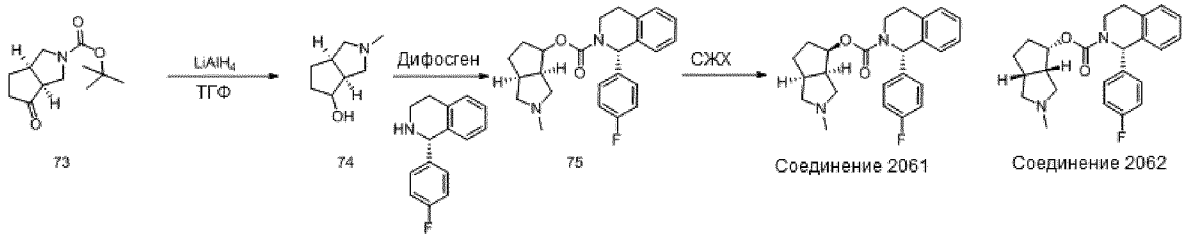
[422] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,60 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,25(д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 6,95 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,29 (с, 1H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,41-3,26 (м, 1H), 3,02-2,94 (м, 6H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,60-1,47 (м, 6H).

[423] ***Соединение 2060*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 452; время удерживания 1,290 мин по хроматографическому методу E

[424] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,60 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,25 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,14 (с, 2H), 6,95 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,28 (с, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,84 (с, 2H), 3,41-3,22 (м, 1H), 3,02-2,92 (м, 6H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,83-2,79 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 1,58-1,46 (м, 6H).

***Схема 16. Синтез соединения 2061 и соединения 2062***

[425]




Стадия 1: К раствору rel-(3a*S*,6a*R*)-трет-бутил-4-оксогексагидроциклопента[c]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата **73** (0,2 г, 0,89 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли $LiAlH_4$ (2,66 мл, 2,66 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду и промывали двумя порциями ДХМ по 10 мл. Водный слой концентрировали и суспендировали остаток в смеси ДХМ и MeOH (30 мл, 5:1). Твердое вещество удаляли фильтрованием и концентрировали фильтрат в вакууме с получением неочищенного rel-(3a*S*,6a*R*)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-4-ола **74** (0,2 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[426] ЖХМС: $(M+H)^+$ 142; время удерживания=0,33 мин по хроматографическому методу B

[427] Стадия 2: К раствору неочищенного rel-(3a*S*,6a*R*)-2-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-4-ола **74** (93 мг, 0,66 ммоль) в сухом $CH_3CN$ (5 мл) добавляли дифосген (65 мг, 0,33 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в сухом ДМФА (5 мл). К полученному раствору добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (50 мг, 0,22 ммоль) и ТЭА (0,1 мл, 0,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. После охлаждения реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1*S*)-(rel-(3'a*R*,6'a*S*)-2'-метилоктагидроциклопента[c]пиррол-4-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **75** (20 мг, 0,05 ммоль) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

[428] ЖХМС: $(M+H)^+$ 395; время удерживания 1,494 мин по хроматографическому методу A

[429] Стадия 3: Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя EtOH, содержащим 1% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® AD-H (4,6×250 мм 5 мкм), с получением ***соединения 2061*** (время удерживания 1,19 мин) и ***соединения 2062*** (время удерживания 1,95 мин). Стереохимическое назначение (*S*) в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании хиральных исходных материалов, а стереохимическое назначение пирролизидина является произвольным на основании порядка хроматографического элюирования.

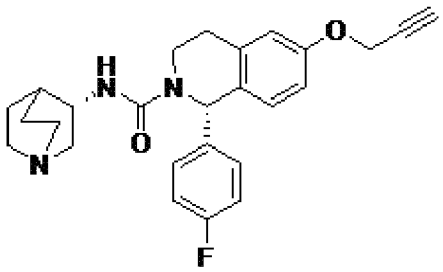
[430] ***Соединение 2061***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 395; время удерживания 1,814 мин по хроматографическому методу B

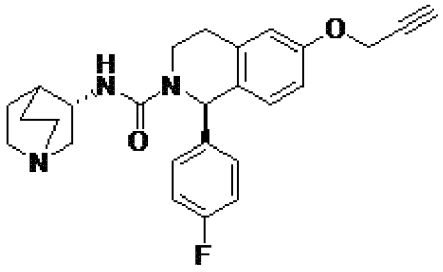
[431] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,26-7,19 (м, 5H), 7,09-7,02 (м, 3H), 6,34 (с, 1H), 5,03 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 4,02-3,98 (м, 1H), 3,01-2,70 (м, 6H), 2,19-2,13 (м, 4H), 1,95-1,62 (м, 4H), 1,43-1,39 (м, 2H).

[432] ***Соединение 2062***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 395; время удерживания 1,806 мин по хроматографическому методу B

[433] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,25-7,20 (м, 5H), 7,10-7,06 (м, 3H), 6,37-6,19 (м, 1H), 5,01 (ш, 1H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,00-2,65 (м, 6H), 2,44-2,24 (м, 4H), 2,04-1,82 (м, 4H), 1,69-1,26 (м, 2H).

[434] Следующие соединения получали общим способом GP-1:





***Соединение 2063 и соединение 2064***

[435] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2063*** (время удерживания=2,51 мин) и ***соединения 2064*** (время удерживания=3,84 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элиюрования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

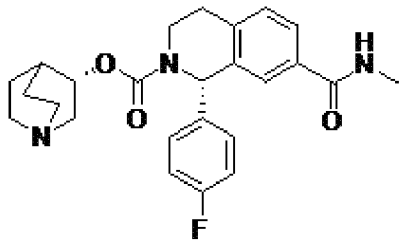
[436] ***Соединение 2063***: ЖХМС: $(M+H)^+$=434,2; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,538 мин. Хроматографический метод B

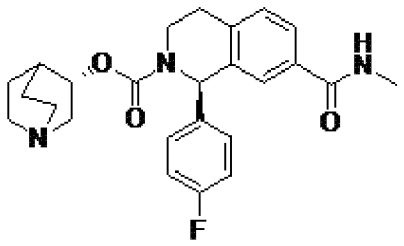
[437] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,17-7,05 (м, 5H), 6,85-6,81 (м, 2H), 6,37 (с, 1H), 6,22 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 4,78 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,83-3,80 (м, 1H), 3,67-3,65 (м, 1H), 3,30 (с, 1H), 3,20-3,14 (м, 1H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,86-2,75 (м, 2H), 2,70-2,54 (м, 5H), 1,72-1,64 (м, 2H), 1,53-1,46 (м, 2H), 1,23-1,21 (м, 1H).

[438] ***Соединение 2064***: ЖХМС: $(M+H)^+$=343,3; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,540 мин. Хроматографический метод B

[439] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,16-7,09 (м, 5H), 6,86-6,81 (м, 2H), 6,41-6,39 (м, 2H), 4,78 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,83-3,77 (м, 2H), 3,23-3,16 (м, 2H), 2,92-2,65 (м, 8H), 1,87-1,82 (м, 2H), 1,66-1,62 (м, 2H), 1,39-1,35 (м, 1H)

[440] Следующие соединения получали общим способом GP-3:





***Соединение 2065 и соединение 2066***

[441] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=10:90 на колонке ENAntioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2065*** (время удерживания=19,03 мин) и ***соединения 2066*** (время удерживания=27,52 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании хиральных исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элиюрования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

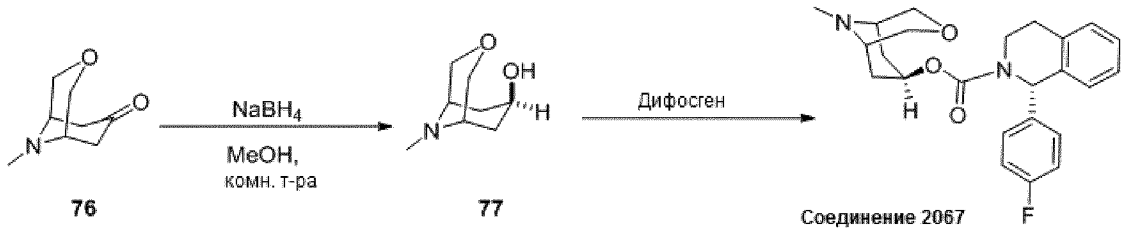
[442] ***Соединение 2065*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=438; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1.287 мин. Хроматографический метод E

[443] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,36 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,70 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,33 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,24 (с, 2H), 7,16 (т, *J*=9,2 Гц, 2H), 6,31 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 3,97-3,87 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 2H), 2,98-2,84 (м, 2H), 2,73 (д, *J*=4,8 Гц, 4H), 2,63 (с, 3H), 1,98-1,91 (м, 1H), 1,78-1,54 (м, 2H), 1,53-1,42 (м, 1H), 1,38- 1,28 (м, 1H).

[444] ***Соединение 2066*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=438; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,481 мин. Хроматографический метод C

[445] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,78-7,68 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,37 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 7,34 -7,21 (м, 2H), 7,08 (с, 2H), 6,48-6,31 (м, 1H), 4,03 (с, 1H), 3,52-3,38 (м, 2H), 3,12-3,01 (м, 3H), 2,99-2,92 (м, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,88-2,78 (м, 1H), 2,25-2,17 (м, 1H), 2,09-1,84 (м, 3H), 1,82-1,72 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 1H).

***Схема 17. Синтез соединения 2067***




[446] Стадия 1: К раствору 9-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-она **76** (0,5 г, 3,2 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (0,38 г, 9,7 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в воде (15 мл). Экстрагировали смесь тремя порциями ДХМ по 30 мл. Объединенные органические слои сушили и концентрировали с получением 9-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола **77** (0,5 г, 3,2 ммоль) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной

очистки.

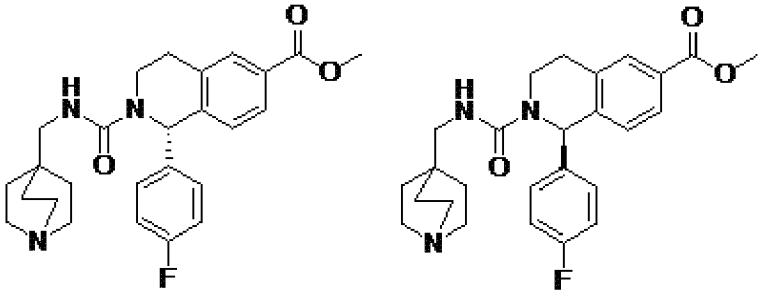
[447] ЖХМС: $(M+1)^+$=158; время удерживания=0,759 мин. Хроматографический метод B

[448] Стадия 2: К раствору 9-метил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола **77** (70 мг, 0,44 ммоль) в сухом $CH_3CN$ (5 мл) добавляли дифосген (0,08 мл, 0,66 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в сухом ДМФА (5 мл). К полученному раствору добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (0,1 г, 0,44 ммоль) и ТЭА (0,18 мл, 1,32 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов. После охлаждения реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1S)-9'-метил-3'-окса-9'-азабицикло[3.3.1]нонан-7'-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2067*** (36,6 мг, 0,9 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества.

[449] ***Соединение 2067***: ЖХМС: $(M+1)^+$=411; время удерживания=1,486 мин. Хроматографический метод A

[450] $^1$H ЯМР (400 Гц, $CDCl_3$): δ 7,26-7,18 (м, 5H), 7,07 (ш, 1H), 6,97 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,65 -6,47 (м, 1H), 5,23-5,17 (м, 1H), 4,29-4,10 (м, 1H), 3,99-3,95 (м, 2H), 3,70-3,57 (м, 2H), 3,24-2,98 (м, 2H), 2,80-2,66 (м, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,42-2,37 (м, 2H), 1,68-1,59 (м, 2H).

[451] Следующие соединения получали общим способом GP-1:



***Соединение 2068 и соединение 2069***

[452] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (20*250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2068*** (время удерживания=1,3 мин) и ***соединения 2069*** (время удерживания=1,94 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

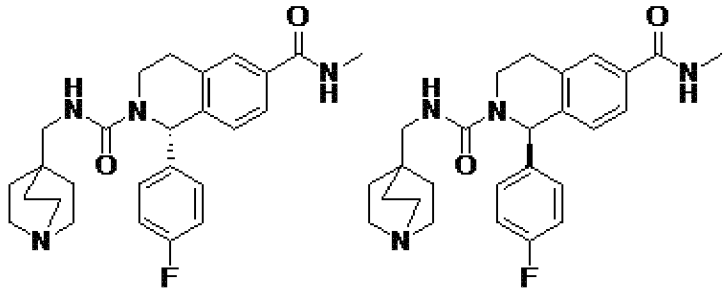
[453] ***Соединение 2068***: ЖХМС: $(M+H)^+$=452; чистота=93% (214 нм); время удерживания=1,666 мин. Хроматографический метод A

[454] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,93 (с, 1H), 7,88 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,30 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,22 (дд, *J*=8,8, 5,6 Гц, 2H), 7,05 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,52 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,79 (дт, *J*=13,2, 5,6 Гц, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,15-2,97 (м, 3H), 2,91-2,79 (м, 7H), 1,46-1,37 (м, 6H).

[455] ***Соединение 2069***: ЖХМС: $(M+H)^+$=452; чистота=98% (214 нм); время

удерживания=1,665 мин. Хроматографический метод А

[456] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,94 (с, 1H), 7,89 (дд, *J*=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,30 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, *J*=8,4, 5,6 Гц, 2H), 7,04 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,55 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,78 (дт, *J*=13,2, 5,6 Гц, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,35-3,15 (м, 8H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,87 (дт, *J*=16,4, 4,2 Гц, 1H), 1,81-1,72 (м, 6H).



***Соединение 2070 и соединение 2071***

[457] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2070*** (время удерживания=1,92 мин) и ***соединения 2071*** (время удерживания=2,8 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

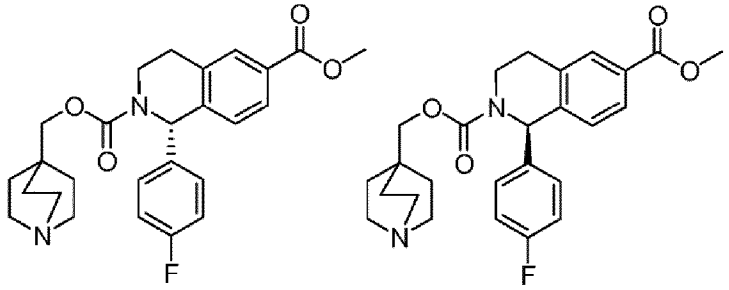
[458] ***Соединение 2070***: ЖХМС: $(M+H)^+$=451; чистота=99% (214 нм); время удерживания=1,394 мин. Хроматографический метод А2

[459] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,74-7,65 (м, 2H), 7,32-7,18 (м, 3H), 7,08-7,01 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 3,82-3,75 (м, 1H), 3,52-3,44 (м, 1H), 3,16-3,08 (м, 1H), 3,04- 2,98 (м, 2H), 2,94 (с, 3H), 2,89-2,81 (м, 7H), 1,47-1,38 (м, 6H).

[460] ***Соединение 2071***: ЖХМС: $(M+H)^+$=451; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,396 мин. Хроматографический метод А2

[461] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,61-7,53 (м, 2H), 7,17-7,06 (м, 3H), 6,96-6,88 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 3,71-3,63 (м, 1H), 3,41-3,32 (м, 1H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,92-2,84 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,76-2,69 (м, 7H), 1,34-1,26 (м, 6H).

[462] Следующие соединения получали общим способом GP-4:



***Соединение 2072 и соединение 2073***

[463] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH,

содержащего 1% метанольный раствор аммиака, на колонке ENAntioPak® AD (20*250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2072*** (время удерживания=1,8 мин) и ***соединения 2073*** (время удерживания=2,15 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

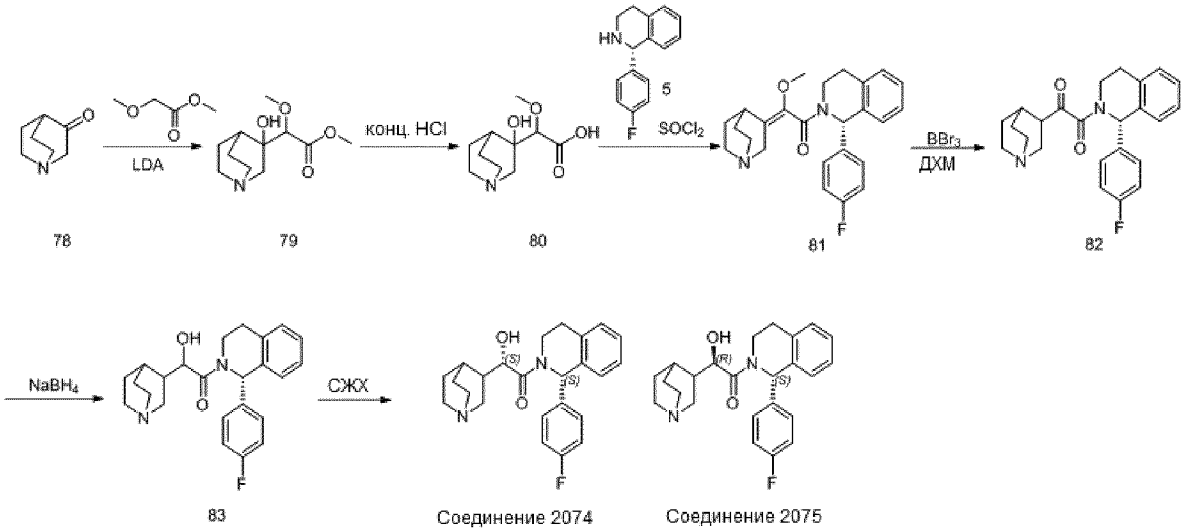
[464] ***Соединение 2072*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=453; чистота=94% (214 нм); время удерживания=1,735 мин. Хроматографический метод А

[465] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,93 (с, 1H), 7,84 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,25 (с, 3H), 7,06 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,39 (с, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,40 (шс, 1H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,96-2,84 (м, 7H), 1,50 (с, 6H).

[466] ***Соединение 2073*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=453; чистота=98% (214 нм); время удерживания=1,741 мин. Хроматографический метод А

[467] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,92 (с, 1H), 7,84 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,24 (с, 3H), 7,06 (т, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,38 (с, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,40 (шс, 1H), 3,07-2,96 (м, 1H), 2,96-2,88 (м, 7H), 1,52 (с, 6H).

***Схема 18. Синтез соединения 2074 и соединения 2075***




[468] Стадия 1: К смеси метил-2-метоксиацетата (3,74 г, 36 ммоль), растворенного в ТГФ (50 мл), по каплям добавляли LDA (18 мл, 36 ммоль) при -78 °C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли хинуклидин-3-он **78** (1,5 г, 12 ммоль) в ТГФ (50 мл). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли 100 мл воды и экстрагировали тремя порциями EA по 50 мл. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (100 мл), сушили и концентрировали с получением неочищенного маслянистого вещества **79** (0,8 г), которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[469] ЖХМС: Rt: 0,76 мин, $[M+H]^+$=230

[470] Стадия 2: В круглодонную колбу загружали HCl (избыток и добавляли

сложный эфир **79** (100 мг, 0,43 ммоль). Перемешивали смесь при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного маслянистого вещества **80** (0,8 г), которое напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[471] ЖХМС: Rt: 0,36 мин, $[M+H]^+$=216

[472] Стадия 3: 2-(3-гидроксихинуклидин-3-ил)-2-метоксиуксусную кислоту **80** (400 мг, 2,03 ммоль, 1 экв.) растворяли в $SOCl_2$ (10 мл) и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и растворяли остаток в ДХМ (10 мл). Полученную смесь добавляли в (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (452 мг, 2,03 ммоль, 1,0 экв.) и ТЭА (1,14 г, 3,05 ммоль, 1,5 экв.) в ДХМ (10 мл). Перемешивали смесь при 25°C в течение 1 часа. К полученной смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали тремя порциями ЕА по 20 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S, E)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-метокси-2-(хинуклидин-3-илиден)этанона **81** (100 мг) в виде желтого твердого вещества.

[473] ЖХМС: Rt: 1,67 мин, $[M+H]^+$=394, чистота: 95%

[474] Стадия 4: К раствору (S, E)-1-(1-(4-фторфенил)-3, 4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-метокси-2-(хинуклидин-3-илиден)этанона **81** (100 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли $BBr_3$ (0,25 мл, 0,25 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали ЕА. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили концентрировали с получением (S, E)-1-(1-(4-фторфенил)-3, 4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидрокси-2-(хинуклидин-3-илиден)этанона **82** (66 мг).

[475] ЖХМС: Rt: 1,46 мин, $[M+H]^+$= 393

[476] Стадия 5: К раствору (S, E)-1-(1-(4-фторфенил)-3, 4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидрокси-2-(хинуклидин-3-илиден)этанона **82** (66 мг, 0,16 ммоль) В MeOH (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (10 мг, 0,25 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой (10 мл), и экстрагировали тремя порциями ЕА по 10 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидрокси-2-(хинуклидин-3-ил)этанона **83** (40 мг).

[477] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=10:90 на колонке ENAntioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2074*** (время удерживания=7,441 мин) и ***соединения 2075*** (время удерживания=10,509 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходного материала, стереохимическое назначение в

положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

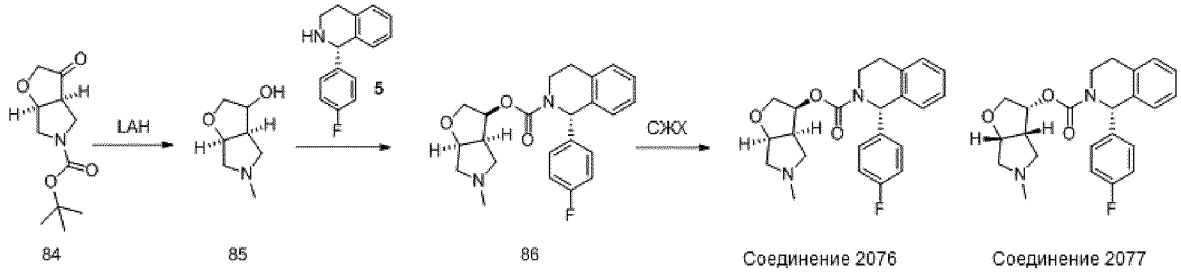
[478] **Соединение *2074***: ЖХМС: $(M+H)^+$=395, чистота=100% (214 нм), время удерживания=1,463 мин. Хроматографический метод E

[479] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,40-7,20 (м, 4H), 7,20-7,05 (м, 4H), 6,59 (д, *J*=50,8 Гц, 1H), 5,67 (д, *J*=6,9 Гц, 1H), 4,30-4,10 (м, 2H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,81 (с, 1H), 2,69 (д, *J*=8,2 Гц, 4H), 2,13 (д, *J*=13,5 Гц, 1H), 1,99 (дд, *J*=20,2, 12,5 Гц, 2H), 1,71 (с, 1H), 1,57 (с, 1H), 1,47 (с, 2H), 1,38-1,27 (м, 2H).

[480] **Соединение *2075***: ЖХМС: $(M+H)^+$=395, чистота=100% (214 нм), время удерживания=1,470 мин. Хроматографический метод E

[481] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,42-7,00 (м, 8H), 6,73 (с, 1H), 5,55 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 4,37-4,27 (м, 1H), 4,12 (д, *J*=11,3 Гц, 1H), 3,04 (с, 1H), 2,94 (с, 1H), 2,87-2,72 (м, 4H), 2,26-1,99 (м, 3H), 1,98 (с, 1H), 1,80 (с, 1H), 1,64 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 1,54 (с, 1H), 1,34 (дд, *J*=17,6, 11,6 Гц, 2H).

***Схема 19. Синтез соединения 2076 и соединения 2077***




[482] Стадия 1: К раствору (3aS, 6aS)-трет-бутил-3-оксотетрагидро-2H-фуро[2,3-c]пиррол-5(3H)-карбоксилата (227 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли LAH (1 M в ТГФ, 2 мл) при -70 °C. Затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Гасили смесь насыщенным водным раствором $Na_2SO_4$, фильтровали и промывали твердое вещество ТГФ (10 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением (3aR, 6aS)-5-метилгексагидро-2H-фуро[2,3-c]пиррол-3-ола **85** (110 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

[483] Стадия 2: К раствору (3aR, 6aS)-5-метилгексагидро-2H-фуро[2,3-c]пиррол-3-ола **85** (110 мг, 0,77 ммоль) в MeCN (3 мл) добавляли трихлорметилкарбонохлоридат (152 мг, 0,77 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное белое твердое вещество растворяли в 3 мл ДМФА и добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (175 мг, 0,77 ммоль), ТЭА (156 мг, 1,54 ммоль). Перемешивали смесь при 90°C в течение ночи. Охлаждали смесь до 25°C и добавляли воду (10 мл). Экстрагировали смесь тремя порциями этилацетата по 10 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя PE/EA (3:1), с получением 15 мг (1S)-((3'aS,6'aS)-5-

метилгексагидро-2Н-фуро[2,3-с]пиррол-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата **86** в виде белого твердого вещества.

[484] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=10:90 на колонке ENAntioPak® Cellulose-SC (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2076*** (время удерживания=1,46 мин) и ***соединения 2077*** (время удерживания=1,97 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании хиральных исходных материалов.

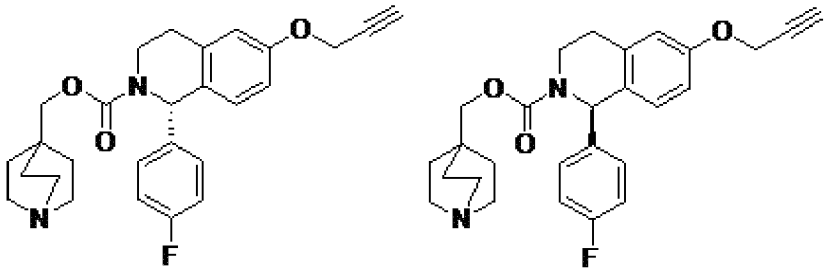
[485] ***Соединение 2076***: ЖХМС: $(M+H)^+$= 397; чистота=95,9% (214 нм); время удерживания=1,844 мин. Хроматографический метод А2

[486] $^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,17 (ддд, *J*=13,8, 9,6, 6,6 Гц, 5Н), 7,03-6,89 (м, 3Н), 6,23 (с, 1Н), 4,59-4,52 (м, 1Н), 4,14-4,08 (м, 1Н), 3,92 (дд, *J*=9,1, 6,3 Гц, 1Н), 3,86 (дд, *J*=11,2, 4,9 Гц, 1Н), 3,81-3,74 (м, 2Н), 3,56-3,49 (м, 2Н), 3,39 (с, 2Н), 3,32 (д, *J*=5,1 Гц, 3Н), 3,01-2,94 (м, 2Н), 2,82 (дд, *J*=11,8, 8,0 Гц, 1Н).

[487] ***Соединение 2077***: ЖХМС: $(M+H)^+$=458; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,844 мин. Хроматографический метод А2

[488] $^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,17 (м, 5Н), 7,09-6,86 (м, 3Н), 6,23 (с, 1Н), 4,51-4,48 (м, 1Н), 4,02-3,87 (дд, *J*=9,2, 6,4 Гц, 1Н), 3,74 (дд, *J*=9,1, 6,3 Гц, 1Н), 3,72-3,68 (м, 3Н), 3,59 (д, *J*=12,0, 1Н), 3,35-3,23 (м, 3Н), 3,32 (д, *J*=5,1 Гц, 3Н), 2,99-2,88 (м, 2Н), 2,77 (дд, *J*=11,8, 8,0 Гц, 1Н).

[489] Следующие соединения получали общим способом GP-4:



***Соединение 2078 и соединение 2079***

[490] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2078*** (время удерживания=3,23 мин) и ***соединения 2079*** (время удерживания=3,95 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[491] ***Соединение 2078*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=449,2; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,502 мин. Хроматографический метод В

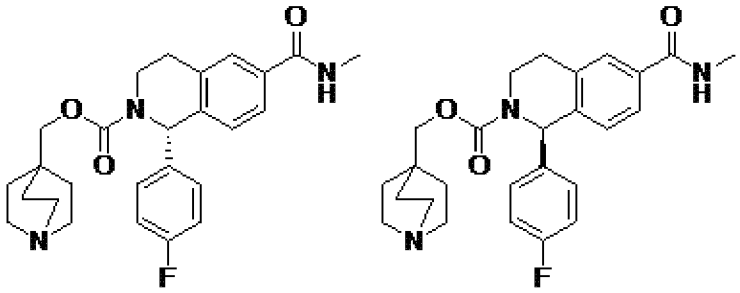
[492] $^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,19-7,16 (м, 2Н), 6,99-6,94 (м, 3Н), 6,84-6,80(м, 2Н), 6,36-6,17 (м, 1Н), 4,72 (с, 2Н), 4,06-3,97 (м, 1Н), 3,87-3,79 (м, 2Н), 3,24-3,17 (м, 1Н), 2,96-2,87 (м, 7Н), 2,77-2,71 (м, 1Н), 2,54-2,53 (м, 1Н), 1,43-1,39 (м, 6Н).

[493] ***Соединение 2079*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=449,2; чистота=100% (214 нм); время

удерживания=1,505 мин. Хроматографический метод B

[494] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18-7,16 (м, 2H), 6,99-6,94 (м, 3H), 6,84-6,80(м, 2H), 6,37-6,17 (м, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,87-3,79 (м, 2H), 3,24-3,17 (м, 1H), 2,89 (т, *J*=2,8Гц, 7H), 2,77-2,72 (м, 1H), 2,53 (т, *J*=2,4Гц, 1H), 1,43-1,39 (м, 6H).

[495] Следующие соединения получали общим способом GP-3:



***Соединение 2080 и соединение 2081***

[496] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=50:50 на колонке ENAntioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2080*** (время удерживания=9,40 мин) и ***соединения 2081*** (время удерживания=11,35 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

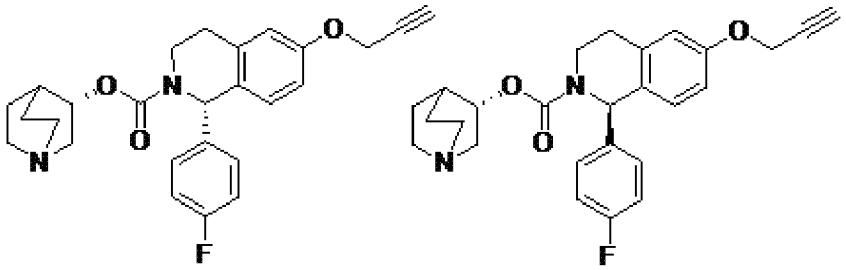
[497] ***Соединение 2080***: ЖХМС: $(M+H)^+$=452; чистота=100% (254 нм); время удерживания=1,276 мин. Хроматографический метод E

[498] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,72 (с, 1H), 7,65 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 3H), 7,17-7,02 (м, 2H), 6,37 (с, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 2H), 3,52-3,36 (м, 1H), 3,09-2,98 (м, 7H), 2,97-2,88 (м, 4H), 1,68-1,46 (м, 6H).

[499] ***Соединение 2081***: ЖХМС: $(M+H)^+$=452; чистота=100% (254 нм); время удерживания=1,388 мин. Хроматографический метод C

[500] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,72 (с, 1H), 7,65 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,35-7,17 (м, 3H), 7,12-7,02 (м, 2H), 6,37 (с, 1H), 4,12-3,98 (м, 1H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,56-3,36 (м, 3H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,97-2,93 (м, 4H), 2,92-2,88 (м, 3H), 1,58-1,42 (м, 6H).

[501] Следующие соединения получали общим способом GP-4:



***Соединение 2082 и соединение 2083***

[502] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*100 мм,

5 мкм), с получением ***соединения 2082*** (время удерживания=1,91 мин) и ***соединения 2083*** (время удерживания=2,69 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов; стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

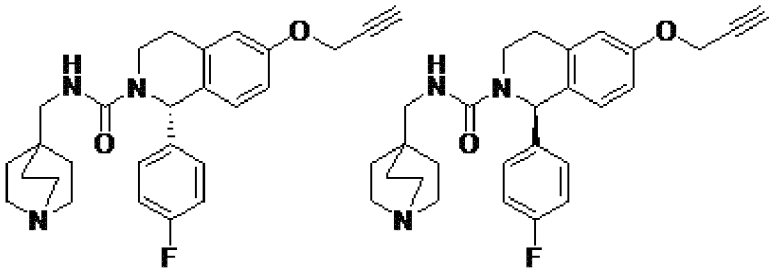
[503] ***Соединение 2082*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=435,3; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,598 мин. Хроматографический метод B

[504] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,18-7,15 (м, 2H), 6,98 (т, *J*=8,8Гц, 2H), 6,85-6,80 (м, 2H), 6,35-6,06 (м, 1H), 4,97 (шс, 1H), 4,69 (д, *J*=2,4Гц, 2H), 4,14-3,73 (м, 1H), 3,49-3,26 (м, 1H), 3,17-3,07 (м, 5H), 3,00-2,87 (м, 1H), 2,80-2,76 (м, 1H), 2,54-2,53 (м, 1H), 2,36 (с, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,85-1,80 (м, 1H), 1,70-1,61 (м, 1H), 1,26 (т, *J*=7,2 Гц, 2H).

[505] ***Соединение 2083*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=435,3; чистота=94,19% (214 нм); время удерживания=1,503 мин. Хроматографический метод B

[506] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21-7,17 (м, 2H), 6,98-6,94 (м, 3H), 6,84-6,80 (м, 2H), 6,37-6,18 (м, 1H), 4,81-4,79 (шс, 1H), 4,69 (д, *J*=2,4Гц, 2H), 4,07-3,95 (м, 1H), 3,92-3,20 (м, 2H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,89-2,85 (м, 2H), 2,83-2,70 (м, 4H), 2,53 (д, *J*=2,4Гц 1H), 2,05-2,03 (м, 1H), 1,85-1,78 (м, 1H), 1,61-1,52 (м, 1H), 1,46-1,39 (м, 1H), 1,29-1,26 (м, 1H).

[507] Следующие соединения получали общим способом GP-1



***Соединение 2084 и соединение 2085***

[508] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащего 1% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® IG (20×250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2084*** (время удерживания 2,35 мин) и ***соединения 2085*** (время удерживания 3,01 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[509] ***Соединение 2084*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 448,2; чистота 99,73% (214 нм); время удерживания 1,484 мин по хроматографическому методу F

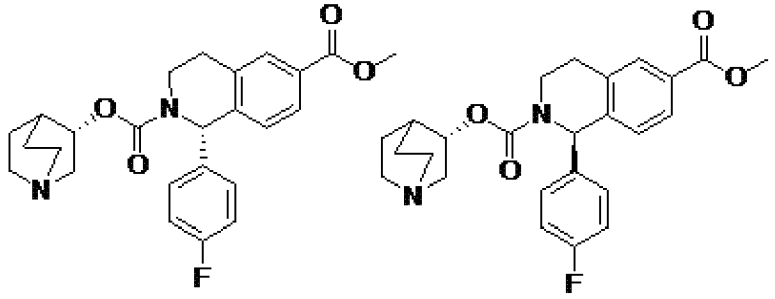
[510] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22-7,19 (м, 2H), 7,07 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,97 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,85-6,79 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 4,68 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 4,44 (т, *J*=6 Гц, 1H), 3,61-3,57 (м, 2H), 3,15-3,10 (м, 1H), 3,02-2,97 (м, 1H), 2,91-2,76 (м, 8H), 2,53 (т, *J*=2 Гц, 1H), 1,30-1,26 (м, 6H).

[511] ***Соединение 2085*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=448,2; чистота=98,76% (214 нм); время

удерживания=1,491 мин. Хроматографический метод F

[512] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21-7,17 (м, 2H), 7,07 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,97 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,86-6,80 (м, 2H), 6,25 (с, 1H), 4,69 (д, *J*=2 Гц, 2H), 4,61 (т, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,64-3,53 (м, 2H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,15-3,08 (м, 7H), 2,93-2,77 (м, 2H), 2,54 (т, *J*=2,4 Гц, 1H), 1,58-1,54 (м, 6H).

[513] Следующие соединения получали общим способом GP-4:



***Соединение 2086 и соединение 2087***

[514] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® AD (20×250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2086*** (время удерживания 1,86 мин) и ***соединения 2087*** (время удерживания 2,41 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элиюрования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

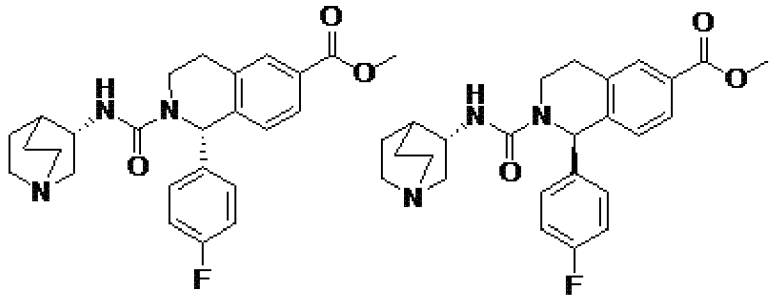
[515] ***Соединение 2086*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 439; чистота 97% (214 нм); время удерживания 1,747 мин по хроматографическому методу A

[516] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,94 (с, 1H), 7,85 (д, *J*=8,0, 1H), 7,36-7,20 (м, 3H), 7,07 (т, *J*=7,2 Гц, 2H), 6,48-6,32 (ш, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,10 (дт, *J*=17,2, 4,8 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,72 (дд, *J*=13,6, 10,0 Гц, 1H), 3,32-3,20 (м, 5H), 3,10-3,01 (м, 1H), 3,00-2,90 (ш, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,25-2,02 (м, 2H), 2,01-1,82 (м, 1H).

[517] ***Соединение 2087*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 439; чистота 99% (214 нм); время удерживания 1,754 мин по хроматографическому методу A

[518] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,94 (с, 1H), 7,85 (д, *J*=8,0, 1H), 7,26 (с, 3H), 7,07 (т, *J*=7,2 Гц, 2H), 6,41 (шс, 1H), 4,87-4,81 (м, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,60-3,34 (ш, 1H), 3,26 (дд, *J*=14,4, 8,0 Гц, 1H), 3,10-2,68 (м, 7H), 1,94-1,74 (м, 2H), 1,72-1,60 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 1H).

[519] Следующие соединения получали общим способом GP-1:



***Соединение 2088 и соединение 2089***

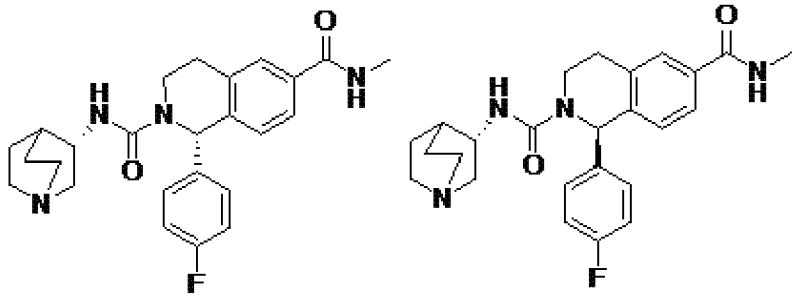
[520] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® AD (20×250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2088*** (время удерживания 4,33 мин) и ***соединения 2089*** (время удерживания 2,63 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[521] ***Соединение 2088*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 438; чистота 94% (214 нм); время удерживания 1,680 мин по хроматографическому методу А

[522] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,93 (с, 1H), 7,87 (дд, *J*=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,27 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,20 (дд, *J*=8,4, 5,2 Гц, 2H), 7,04 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,57 (с, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,91-3,84 (м, 2H), 3,50-3,42 (м, 1H), 3,26 (ддд, *J*=13,6, 9,6, 2,0 Гц, 1H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,94-2,76 (м, 5H), 2,66 (ддд, *J*=14,0, 5,6, 2,0 Гц, 1H), 1,96 (к, *J*=2,8 Гц, 1H), 1,92-1,81 (м, 1H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,56-1,46 (м, 1H).

[523] ***Соединение 2089*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 438; чистота 95% (214 нм); время удерживания 1,676 мин по хроматографическому методу А

[524] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,92 (с, 1H), 7,87 (дд, *J*=8,0, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,21 (дд, *J*=8,4, 5,2 Гц, 2H), 7,04 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,56 (с, 1H), 3,92 (с, 4H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 1H), 3,27 (ддд, *J*=13,6, 9,6, 2,0 Гц, 1H), 3,08-2,76 (м, 6H), 2,72 (ддд, *J*=14,0, 5,6, 2,0 Гц, 1H), 1,92 (к, *J*=3,2 Гц, 1H), 1,85-1,70 (м, 3H), 1,54-1,44 (м, 1H).



***Соединение 2090 и соединение 2091***

[525] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2090*** (время удерживания 2,33 мин) и ***соединения 2091*** (время удерживания 3,61 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина

является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элиюрования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

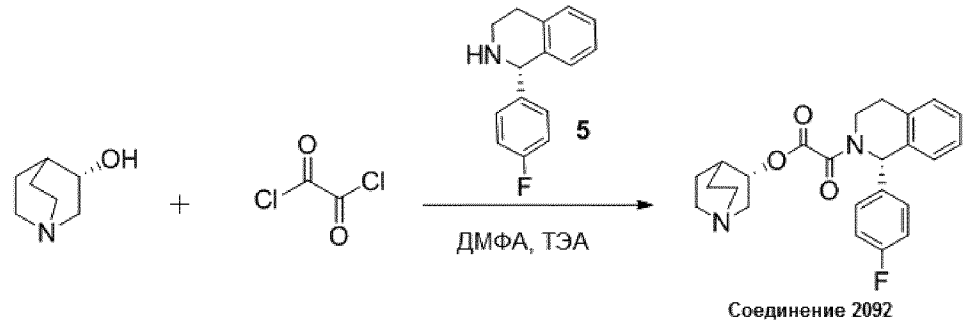
[526] ***Соединение 2090***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 437; чистота 99% (214 нм); время удерживания 1,332 мин по хроматографическому методу С

[527] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,67 (с, 1H), 7,54 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 3H), 7,02-6,92 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 6,16-6,06 (ш, 1H), 4,64 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,66-3,52 (м, 2H), 3,38-3,29 (м, 1H), 3,03 (д, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 4H), 2,38 (д, *J*=10,4 Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,52-1,41 (м, 2H).

[528] ***Соединение 2091***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 437; чистота 98% (214 нм); время удерживания 1,310 мин по хроматографическому методу С

[529] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,77 (с, 1H), 7,65 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,27-7,16 (м, 3H), 7,02 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,52 (с, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,84-3,79 (м, 1H), 3,50-3,41 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 3,06-2,95 (м, 1H), 2,94-2,90 (м, 4H), 2,89- 2,75 (м, 4H), 2,71 (дд, *J*=13,6 Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 1H), 1,85-1,68 (м, 3H), 1,55-1,43 (м, 1H).

***Схема 20. Синтез соединения 2092***




[530] Стадия 1: К раствору (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5** (227 мг, 10 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли оксалилхлорид (140 мг, 11 ммоль) при 0 °С. К реакционной смеси добавляли триэтиламин (300 мг, 30 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь фильтровали для удаления гидрохлоридных солейтриэтиламина, затем выпаривали остаток с получением (S)-2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-оксоацетилхлорида в виде желтого твердого вещества.

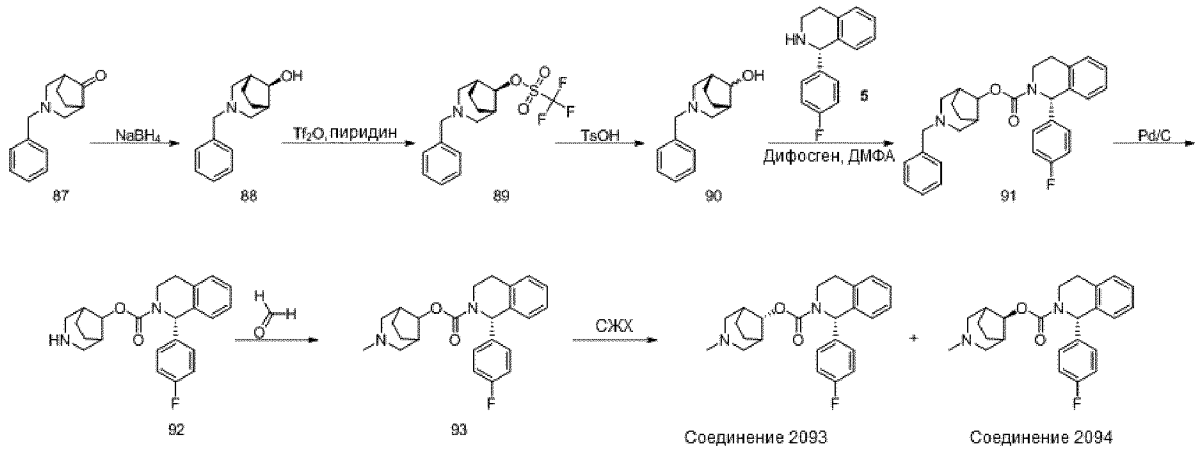
[531] Стадия 2: К раствору (*S*)-2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-оксоацетилхлорида (317 мг, 10 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли (S)-хинуклидин-3-ол (127 мг, 10 ммоль) при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли триэтиламин (300 мг, 30 ммоль) при 0 °С. Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре и затем добавляли воду (20 мл) и разделяли фазы. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (50 мл x2) и сушили над $Na_2SO_4$. После удаления растворителя очищали остаток ВЭЖХ с получением ***соединения 2092***.

[532] ***Соединение 2092***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 409; чистота 100% (214 нм); время

удерживания 1,83 мин по хроматографическому методу C

[533] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,29-7,04 (м, 8H), 6,69 (с, 1H), 5,22-4,97 (м, 1H), 3,76-3,65 (м, 1H), 3,51 (ддд, *J*=22,9, 12,5, 6,6 Гц, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,09 (ддд, *J*=26,0, 13,3, 7,1 Гц, 1H), 2,99-2,65 (м, 6H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 1H), 1,77 (дд, *J*=13,0, 8,6 Гц, 1H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,51 (кд, *J*=16,1, 7,3 Гц, 1H).

***Scheme 21. Синтез соединения 2093 and Compound 2094***




[534] Стадия 1: 3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-он **87** (4,2 г, 19,5 ммоль) в метаноле (40 мл) охлаждали до 0°C и затем медленно добавляли боргидрид натрия (2,22 г, 58,5 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем удаляли метанол в вакууме. К смеси добавляли воду (40 мл) и экстрагировали тремя порциями дихлорметана по 50 мл. Объединенные органические слои сушили с помощью $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением (1R,5S,8s)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола **88** (3,7 г) в виде желтого маслянистого вещества.

[535] ЖХМС: $(M+H)^+$=218; чистота=83% (254 нм); время удерживания=0,950 мин. Хроматографический метод E

[536] Стадия 2: Суспензию (1R,5S,8s)-3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ола **88** (3,7 г, 17,1 ммоль) и пиридина (13,5 г, 171 ммоль) в дихлорметане (40 мл) охлаждали до 0°C и затем по каплям добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (9,64 г, 34,2 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и разбавляли 40 мл воды. Экстрагировали смесь тремя порциями дихлорметана по 50 мл. Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением трифторметансульфоната **89** (5,5 г) в виде желтого маслянистого вещества.

[537] Стадия 3: К раствору трифторметансульфоната **89** (5,5 г, 15,9 ммоль) в толуоле (50 мл) добавляли *п*-толуолсульфоновую кислоту (4,11 г, 23,9 ммоль), 5 мл воды и 20 мл ДМСО. Перемешивали смесь при кипении с обратным холодильником в течение 3 дней и затем удаляли толуол в вакууме. Разбавляли смесь водой (40 мл) и экстрагировали тремя порциями смеси дихлорметан/метанол (20/1) по 50 мл, и сушили над $Na_2SO_4$. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя PE/EA (2:1), с получением 1,2 г спиртов **90** в виде неочищенного желтого маслянистого вещества.

[538] ЖХМС: $(M+H)^+$=218; чистота=32% (214 нм); время удерживания=1,207 мин.

Хроматографический метод A

[539] Стадия 4: К раствору спиртов **90** (654 мг, 3 ммоль, 1 экв.) в MeCN (15 мл) добавляли трихлорметилкарбонохлоридат (594 мг, 3 ммоль, 1 экв.) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное белое твердое вещество растворяли в 10 мл ДМФА и добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (681 мг, 3 ммоль), ТЭА (909 мг, 9 ммоль, 3 экв.). Перемешивали смесь при 60°C в течение ночи. Охлаждали смесь до 25°C и добавляли воду (40 мл). Экстрагировали смесь тремя порциями этилацетата по 40 мл. Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 940 мг 3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил-(1S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **91** в виде желтого маслянистого вещества.

[540] ЖХМС: $(M+H)^+$=471; чистота=46% (214 нм); время удерживания=1,755 мин.

Хроматографический метод E

[541] Стадия 5: Суспензию 3-бензил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил-(1S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **91** (940 мг, 2 ммоль) и Pd/C (10%, 100 мг) в MeOH (10 мл) встряхивали в атмосфере водорода. После завершения реакции фильтровали смесь через слой целита и выпаривали растворитель при пониженном давлении с получением 390 мг (1S)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **92** в виде желтого маслянистого вещества.

[542] ЖХМС: $(M+H)^+$=381; чистота=54% (214 нм); время удерживания=1,835 мин.

Хроматографический метод C

[543] Стадия 6: К раствору (1S)-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **92** (380 мг, 1 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли HCHO (0,1 мл, 1,2 ммоль, 36% в воде) и $NaBH_3CN$ (189 мг, 3 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Разбавляли смесь водой (20 мл) и экстрагировали тремя порциями дихлорметана по 20 мл. Объединенные органические слои сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали хроматографическим методом ВЭЖХ (подвижная фаза: A: $H_2O$ (10 мМ $NH_4HCO_3$) B: MeCN, градиент: 5%-95% B за 1,2 мин, скорость потока: 2,0 мл/мин, колонка: XBridge C18 50*4,6 мм, 3,5 мкм, температура печи: 40 °C, УФ 214, масса: 100-1000), с получением 100 мг (1S)-3-метил-3-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **93** в виде белого твердого вещества.

[544] ЖХМС: $(M+H)^+$=395; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,600 мин.

Хроматографический метод E

[545] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2093*** (время удерживания=1,79 мин) и ***соединения 2094***

(время удерживания=2,73 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании хирального исходного материала.

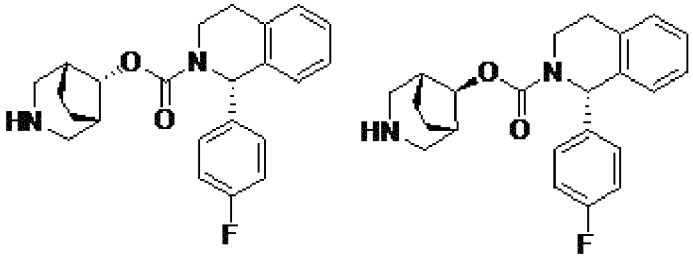
[546] ***Соединение 2093***: ЖХМС: $(M+H)^+$=395 время удерживания=2,170 мин. Хроматографический метод C

[547] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,12 (м, 5H), 7,03 (с, 1H), 6,96 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,48-6,08 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,22-3,81 (м, 1H), 3,28-3,15 (м, 1H), 3,09-2,84 (м, 1H), 2,81-2,71 (м, 3H), 2,32-2,26 (м, 1H), 2,25 (с, 3H), 2,23-2,17 (м, 3H), 1,85-1,76 (м, 4H).

[548] ***Соединение 2094***: ЖХМС: $(M+H)^+$=395; время удерживания=2,159 мин. Хроматографический метод C

[549] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,12 (м, 5H), 7,02 (с, 1H), 6,96 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,48-6,08 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,22-3,85 (м, 1H), 3,28-3,15 (м, 1H), 3,09-2,84 (м, 1H), 2,81-2,65 (м, 3H), 2,32-2,26 (м, 1H), 2,23 (с, 3H), 2,23-2,14 (м, 3H), 1,85-1,75 (м, 4H).

[550] Соединение **92** также разделяли на его диастереомеры:




***Соединение 2102 и соединение 2103***

[551] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2102*** (время удерживания 1,27 мин) и ***соединения 2103*** (время удерживания 3,67 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина является абсолютным на основании исходных материалов, стереохимическое назначение присвоено на основании порядка хроматографического элюирования.

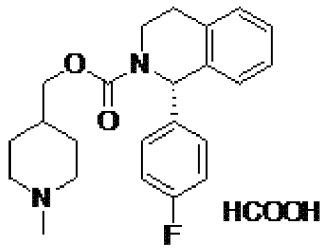
[552] ***Соединение 2102***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 381; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,814 мин по хроматографическому методу E

[553] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,28-7,20 (м, 5H), 7,11-6,99 (м, 3H), 6,44-6,08 (м, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,05-3,85 (м, 1H), 3,02-2,88 (м, 1H), 2,86-2,74 (м, 6H), 2,26 (с, 2H), 1,88 (с, 2H), 1,74-1,62 (м, 2H).

[554] ***Соединение 2103***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 381; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,817 мин по хроматографическому методу E

[555] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,28-7,21 (м, 5H), 7,11-6,98 (м, 3H), 6,44-6,08 (м, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,05-3,85 (м, 1H), 2,99-2,88 (м, 1H), 2,86-2,76 (м, 6H), 2,26 (с, 2H), 1,88 (с, 2H), 1,74-1,63 (м, 2H).

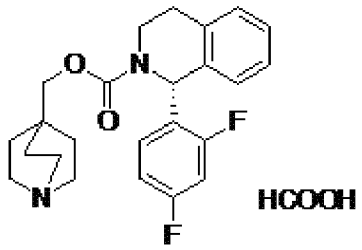
[556] Следующие соединения получали общим способом GP-3:




***Соединение 2095***

[557] ***Соединение 2095*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 383,3; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,569 мин по хроматографическому методу A1

[558] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,16 (м, 5H), 7,03 (д, *J*=7,6 Гц 1H), 6,98-6,93 (м, 2H), 6,40-6,22 (м, 1H), 4,11-4,03 (м, 3H), 3,28-3,21 (м, 3H), 2,97-2,96 (м, 1H), 2,80-2,74 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,40-2,35 (м, 2H), 1,82-1,70 (м, 5H).

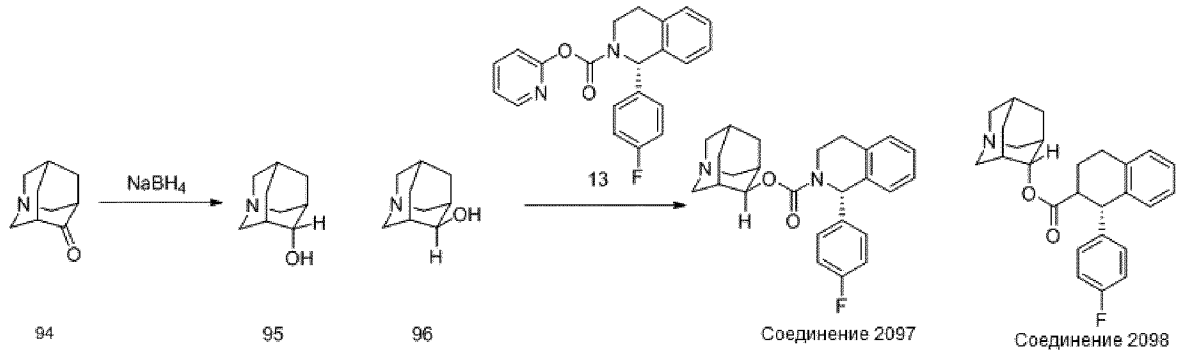



***Соединение 2096***

[559] ***Соединение 2096*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 413,1; чистота 99,76% (214 нм); время удерживания 1,575 мин по хроматографическому методу E

[560] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,16 (м, 3H), 7,01-6,95 (м, 2H), 6,85-6,75(м, 2H), 6,50-6,42 (м, 1H), 4,17-3,87 (м, 3H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,23 (т, *J*=8 Гц, 6H), 3,04 (с, 1H), 2,90-2,84 (м, 1H), 1,73 (с, 6H).

***Схема 22. Синтез соединения 2097 и соединения 2098***




[561] Стадия 1: К раствору (1r,3R,5S,7s)-1-азаадамантан-4-она (500 мг, 3,25 ммоль) в MeOH (10 мл), охлажденному до 0 °C, добавляли $NaBH_4$ (369 мг, 9,76 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли водой (15 мл) и затем экстрагировали тремя порциями ДХМ по 10 мл. Органическую фазу сушили над $Na_2SO_4$ и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде смеси (1r,3R,4r,5S,7s)-1-азаадамантан-4-ола и (1r,3R,4s,5S,7s)-1-азаадамантан-4-ола **95**, **96**.

[562] ЖХМС: $(M+H)^+$ 154,2 (214 нм); время удерживания 1,28 мин по

хроматографическому методу B

[563] Стадия 2: К раствору смеси (1r,3R,4r,5S,7s)-1-азаадамантан-4-ола и (1r,3R,4s,5S,7s)-1-азаадамантан-4-ола **95**, **96** (400 мг, 2,6 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли NaH (125 мг, 5,2 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C в течение 0,5 часа. Затем добавляли пиридин-2-ил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат **13** (905 мг, 2,6ммоль) в атмосфере $N_2$ при 60 °C. Перемешивали смесь в течение ночи с получением требуемых продуктов, которые очищали препаративной ВЭЖХ с полученим указанных изомеров. ЖХМС: $(M+H)^+$=407,1; 407,2 (254 нм); время удерживания=1,544; 1,595 мин. Хроматографический метод E

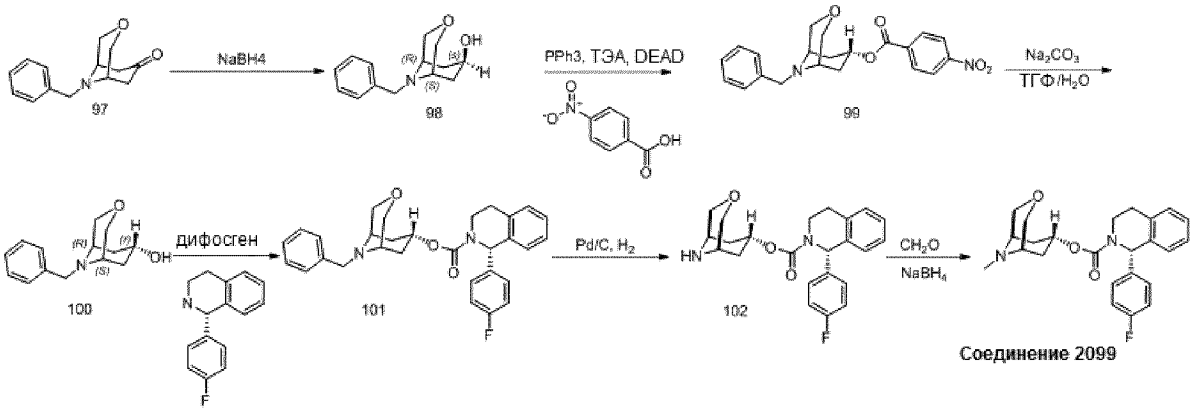
[564] ***Сединение 2097*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=407,2; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,444 мин. Хроматографический метод A1

[565] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,15 (м, 5H), 7,05-6,97 (м, 3H), 6,37-6,11 (т, 1H), 5,07 (с, 1H), 4,08-3,94 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,32 (д, *J*=12,4 Гц, 2H), 3,00-2,95 (м, 1H), 2,87-2,82 (м, 1H), 2,37 (с, 2H), 2,23 (с, 1H), 2,07 (к, *J*=14 Гц, 4H).

[566] ***Соединение 2098*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=407,2; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,614 мин. Хроматографический метод A1

[567] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,16 (м, 5H), 7,06 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,00-6,96 (м, 2H), 6,41-6,18 (м, 1H), 5,08 (с, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,54-3,35 (м, 7H), 2,99-2,97 (м, 1H), 2,86-2,81 (м, 1H), 2,42 (с, 2H), 2,20 (с, 2H), 1,87-1,85 (м, 3H).

***Схема 23. Синтез соединения 2099***




[568] Стадия 1: К раствору 9-бензил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-она **97** (0,81 г, 3,5 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (0,53 г, 14 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем концентрировали. Растворяли остаток в воде (15 мл) и экстрагировали тремя порциями ДХМ по 30 мл. Объединенную органическую фазу сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением (1R,5S,7s)-9-бензил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола **98** (0,82 г, 3,5 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества.

[569] ЖХМС: $(M+1)^+$ 234; время удерживания 1,109 мин по хроматографическому методу B

[570] Стадия 2: К раствору (1R,5S,7s)-9-бензил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола **98** (0,82 г, 3,5 ммоль), 4-нитробензойной кислоты (0,88 г, 5,27 ммоль) и $PPh_3$ (1,38 г, 5,27

ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) при 0°C по каплям добавляли DEAD (1,1 мл, 7,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов и затем концентрировали. Растворяли остаток в MeOH (10 мл) и собирали полученный осадок фильтрованием, и сушили с получением 9-бензил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил-4-нитробензоата **99** (0,4 г, 1,04 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[571] ЖХМС: $(M+1)^+$ 383; время удерживания 1,68 мин по хроматографическому методу B

[572] Стадия 3: К раствору метил-9-бензил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил-4-нитробензоата **99** (0,45 г, 1,2 ммоль) в MeOH (10 мл) и $H_2O$ (5 мл) добавляли $Na_2CO_3$ (0,25 г, 2,35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 дней и затем экстрагировали тремя порциями ДХМ по 10 мл. Объединенную органическую фазу сушили и концентрировали. Неочищенный остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1R,5S,7r)-9-бензил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола **100** (0,15 г, 0,64 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[573] ЖХМС: $(M+1)^+$ 234; время удерживания 1,434 мин по хроматографическому методу C

[574] Стадия 4: К раствору (1R,5S,7r)-9-бензил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ола **100** (0,15 г, 0,64 ммоль) в сухом $CH_3CN$ (5 мл) добавляли дифосген (0,12 г, 0,96 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комантной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в сухом ДМФа (10 мл) и добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (145 мг, 0,64 ммоль) и ТЭА (0,18 мл, 1,28 ммоль). Нагревали смесь до 70°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры и очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1S,1'R,5'S,7'r)-)-9-бензил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **101** (0,15 г, 0,31 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[575] ЖХМС: $(M+1)^+$ 487; время удерживания 1,927 мин по хроматографическому методу B

[576] Стадия 5

[577] К раствору (1S,1'R,5'S,7'r)-)-9-бензил-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **101** (0,15 г, 0,31 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли 10% Pd/C (50 мг). Вакуумировали систему и затем наполняли водородом. После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 16 часов фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением (1S,1'R,5'S,7'r)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **102** (0,117 г, 0,3 ммоль) в виде светло-коричневого твердого вещества.

[578] ЖХМС: $(M+1)^+$ 397; время удерживания 1,76 мин по хроматографическому методу B

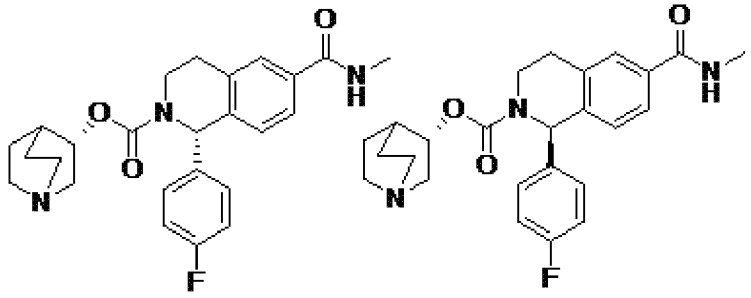
[579] Стадия 6

[580] К раствору (1S,1'R,5'S,7'r)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **102** (117 мг, 0,3 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 38% водный раствор формальдегида (71,8 мг, 0,9 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 16 часов и затем охлаждали до 0 °C. Добавляли одну порцию $NaBH_3CN$ (37,7 мг, 0,6 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенную реакционную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением ***соединения 2099***.

[581] ***Соединение 2099***: ЖХМС: $(M+1)^+$ 411; время удерживания=1,902 мин по хроматографическому методу C

[582] $^1$H ЯМР (400 Гц, ДМСО-$d_6$): 7,25-7,13 (м, 9H), 6,25 (с, 1H), 5,58-5,53 (м, 1H), 3,91 (ш, 1H), 3,70-3,60 (м, 4H), 3,30-3,23 (м, 1H), 2,91-2,82 (м, 2H), 2,70 (с, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,91-1,78 (м, 4H).

[583] Следующие соединения получали общим способом GP-4:



***Соединение 2100 и соединение 2101***

[584] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2100*** (время удерживания 2,68 мин) и ***соединения 2101*** (время удерживания 3,2 мин). Стереохимическое назначение (S) у хинуклидина является абсолютным на основании исходных материалов; стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на порядке хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[585] ***Соединение 2100***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 438; время удерживания 1,464 мин по хроматографическому методу C

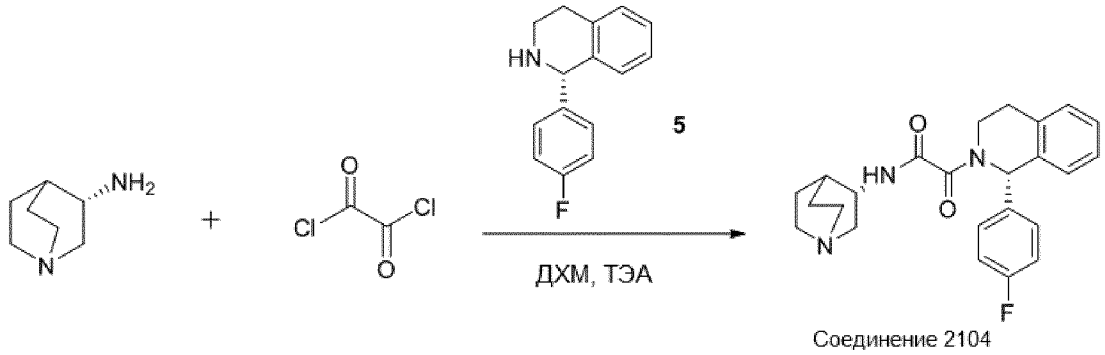
[586] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 1H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,10 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,97 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,52-6,21 (м, 1H), 6,10 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 4,86-4,76 (м, 1H), 4,22-3,98 (м, 1H), 3,32-3,18 (м, 2H), 3,03 (д, *J*=4,8 Гц, 4H), 2,91- 2,84 (м, 2H), 2,83-2,75 (м, 2H), 2,74-2,67 (м, 2H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,86-1,76 (м, 1H), 1,74-1,64 (м, 1H), 1,58-1,51 (м, 1H), 1,48-1,35 (м, 1H).

[587] ***Соединение 2101***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 438; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,195 мин по хроматографическому методу E

[588] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,66 (с, 1H), 7,51 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 7,20-7,13 (м, 2H), 7,09 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,97 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,52-6,21 (м, 1H), 6,10 (д, *J*=4,0 Гц, 1H),

4,86-4,76 (м, 1H), 4,22-3,98 (м, 1H), 3,32-3,18 (м, 2H), 3,03 (д, *J*=4,8 Гц, 4H), 2,91-2,66 (м, 6H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,86-1,62 (м, 2H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,47-1,35 (м, 1H).

***Схема 24. Синтез соединения 2104***



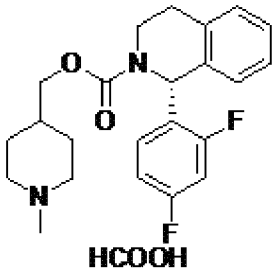

[589] Стадия 1: К раствору (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5** (227 мг, 10 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли оксалилхлорид (140 мг, 11 ммоль), затем триэтиламин (300 мг, 30 ммоль). Перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь выпаривали с получением (S)-2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-оксоацетилхлорида в виде желтого твердого вещества.

[590] Стадия 2: К раствору (S)-2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-оксоацетилхлорида (317 мг, 10 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли (*S*)-хинуклидин-3-амин (127 мг, 10 ммоль) при комнатной температуре. После охлаждения реакционной смеси до 0 °C добавляли триэтиламин (300 мг, 30 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли воду (20 мл) добавляли и разделяли фазы. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (2×50 мл) и сушили над $Na_2SO_4$. Удаляли растворитель и очищали остаток ВЭЖХ с получением ***соединения 2104***.

[591] ***Соединение 2104***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 408; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,51 мин по хроматографическому методу C

[592] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,91 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,36-7,06 (м, 8H), 6,61 (с, 1H), 3,83 (с, 1H), 3,68-3,58 (м, 1H), 3,44 (д, *J*=44,2 Гц, 1H), 3,14-2,98 (м, 2H), 2,87-2,59 (м, 5H), 2,43-2,03 (дд, *J*=13,0, 8,6 Гц, 1H), 1,76 (т, *J*=26,7 Гц, 2H), 1,55 (д, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,26 (д, *J*=23,1 Гц, 1H).

[593] Следующее соединение получали общим способом GP-3:



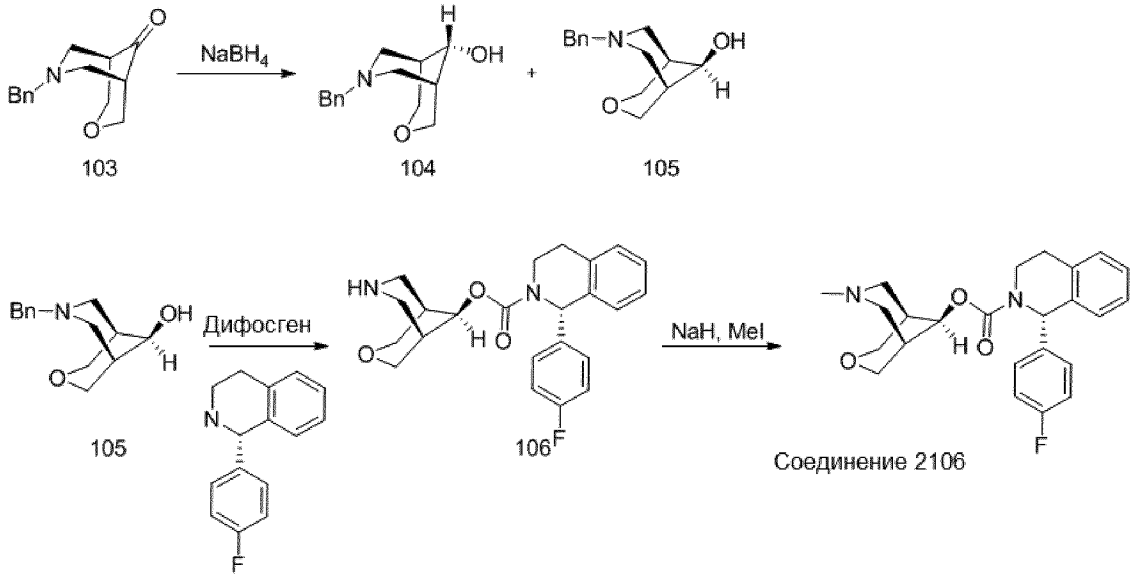

***Соединение 2105***

[594] ***Соединение 2105***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 401,2; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,583 мин по хроматографическому методу A1

[595] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22-7,13 (м, 3H), 6,98 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 6,84-6,73

(м, 2H), 6,44 (с, 1H), 4,19-3,97 (м, 3H), 3,37-3,35 (м, 3H), 3,00 (с, 1H), 2,88-2,82 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,48-2,43 (м, 2H), 1,79-1,72 (м, 5H).

***Схема 25. Синтез соединения 2106***




[596] Стадия 1: К раствору (1*R*, 5*S*)-7-бензил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она **103** (1,5 г, 6,49 ммоль) в MeOH (30 мл) медленно добавляли $NaBH_4$ (741 мг, 19,5 ммоль) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 часов и затем концентрировали. После разбавления водой (30 мл) и экстракции тремя порциями EA по 30 мл промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества. После очистки препаративной ВЭЖХ получали (1*R*,5*S*,9s)-7-бензил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ол **105** (450 мг).

[597] ЖХМС: $(M+H)^+$ 233, чистота: 100% (214 нм) время удерживания 1,24 мин по хроматографическому методу C

[598] Стадия 2: К раствору (1*R*,5*S*,9s)-7-бензил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола **105** (233 мг, 1 ммоль), растворенного в ACN (5 мл), добавляли дифосген (119 мг, 0,6 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25 °C в течение 1 часа и затем концентрировали с получением светло-желтого твердого вещества. Полученный материал добавляли в раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (227 мг, 1 ммоль) и ТЭА (303 мг, 3 ммоль) в ДМФА (10 мл). После перемешивания реакционной смеси при 60 °C в течение 16 часов смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали тремя порциями EA по 20 мл. Объединенную органическую фазу промывали тремя порциями насыщенного солевого раствора по 50 мл, сушили над безводным $Na_2SO_4$ и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-((1*R*,5*S*,9s)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **106** (25 мг).

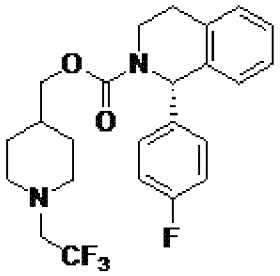
[599] ЖХМС: $(M+H)^+$ 397, чистота: 100% (214 нм) время удерживания 1,56 мин по хроматографическому методу C

[600] Стадия 3: К раствору (*S*)-((1R, 5S, 9s)-3-окса-7-азабицикло [3.3.1] нонан-9-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (25 мг, 0,06 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NaH (4 мг, 0,1 ммоль) при 0 °C. После добавления вводили MeI (14 мг, 0,1 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали тремя порциями EA по 10 мл. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1*R*,5*S*,9s)-7-метил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2106***.

[601] ***Соединение 2106***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 411, чистота 100% (214 нм), время удерживания =1,858 мин по хроматографическому методу C

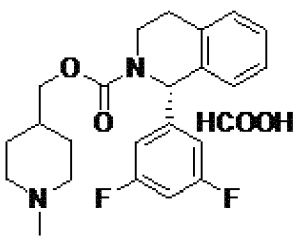
[602] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,08 (м, 5H), 7,02-6,89 (м, 3H), 6,16 (с, 1H), 4,23 (д, *J*=13,4 Гц, 1H), 4,12-4,00 (м, 2H), 3,88 (т, *J*=12,6 Гц, 2H), 3,68-3,59 (м, 2H), 3,44 (т, *J*=3,2 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,32-3,20 (м, 2H), 3,06 (д, *J*=13,3 Гц, 1H), 3,00 (дд, *J*=13,7, 7,7 Гц, 1H), 2,85-2,76 (м, 1H), 1,78 (с, 2H), 1,59 (с, 2H).

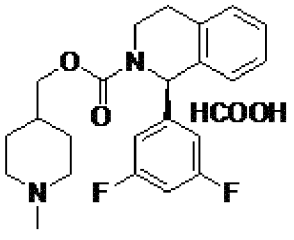
[603] Следующие соединения получали общим способом GP-4:




[604] ***Соединение 2107***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 451,2; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,619 мин по хроматографическому методу E

[605] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,18 (м, 5H), 7,05 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,98 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,43-6,26 (м, 1H), 4,08-3,97 (м, 3H), 3,29-3,22 (м, 1H), 3,02-2,95 (м, 5H), 2,82-2,76 (м, 1H), 2,37 (т, *J*=11,2 Гц, 2H), 1,71 (д, *J*=10 Гц, 3H), 1,44-1,35 (м, 2H).




***Соединение 2108 и соединение 2109***

[606] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащего 1% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® OD-H (4,6×250 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2108*** (время удерживания 7,13 мин) и ***соединения 2109*** (время удерживания 5,43 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на порядке хроматографического элюирования по

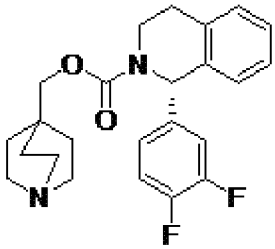
сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

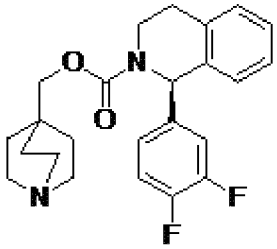
[607] ***Соединение 2108***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 401,2; чистота 98,76% (214 нм); время удерживания 1,455 мин по хроматографическому методу A1

[608] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28-7,19 (м, 3H), 7,07 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,72-6,67 (м, 3H), 6,35-6,16 (м, 1H), 4,12-3,95 (м, 3H), 3,33-3,26 (м, 3H), 2,94 (с, 1H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,39-2,34 (м, 2H), 1,81-1,66 (м, 5H).

[609] ***Соединение 2109***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 401,2; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,455 мин по хроматографическому методу A1

[610] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,19 (м, 3H), 7,07 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,73-6,67 (м, 3H), 6,35-6,16 (м, 1H), 4,11-4,01 (м, 3H), 3,33-3,25 (м, 1H), 3,22-3,19 (м, 2H), 2,94 (с, 1H), 2,76 (д, *J*=16 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,29 (т, *J*=11,2 Гц, 2H), 1,78 (д, *J*=10 Гц, 3H), 1,64-1,61 (м, 2H).




***Соединение 2110 и соединение 2111***

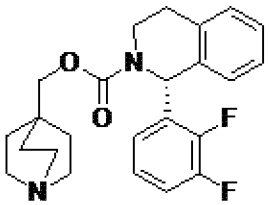
[611] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащего 1% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® IG (4,6×250 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2110*** (время удерживания 1,94 мин) и ***соединения 2111*** (время удерживания 3,01 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на порядке хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

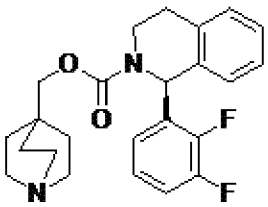
[612] ***Соединение 2110***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 413,3; чистота время удерживания 1,461 мин по хроматографическому методу A1

[613] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,19 (м, 3H), 7,07-6,99 (м, 3H), 6,94 (с, 1H), 6,38-6,19 (м, 1H), 4,05-3,99 (м, 1H), 3,97-3,83 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 7H), 2,80-2,74 (м, 1H), 1,43-1,39 (м, 6H).

[614] ***Соединение 2111***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 413,1; время удерживания 1,449 мин по хроматографическому методу A1

[615] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,19 (м, 3H), 7,07-6,99 (м, 3H), 6,94 (с, 1H), 6,39-6,18 (м, 1H), 4,06-3,97 (с, 1H), 3,85-3,83 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 1H), 2,91-2,87 (м, 7H), 2,80-2,74 (м, 1H), 1,43-1,39 (м, 6H).



***Соединение 2112 и соединение 2113***

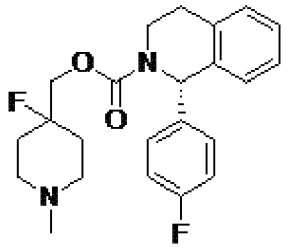
[616] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащего 1% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® AS (4,6×100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2112*** (время удерживания 2,02 мин) и ***соединения 2113*** (время удерживания 2,96 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на порядке хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[617] ***Соединение 2112*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 413; время удерживания 1,704 мин по хроматографическому методу С

[618] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,13 (м, 3H), 7,12-7,03 (м, 2H), 7,01-6,93 (м, 1H), 6,86 (т, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 4,24-3,98 (м, 1H), 3,85 (т, *J*=10,4 Гц, 1H), 3,80-3,66 (м, 1H), 3,61-3,42 (м, 1H), 3,08-2,95(м, 1H), 2,94-2,76 (м, 7H),1,47-1,28 (м, 6H).

[619] ***Соединение 2113*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 413; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,716 мин по хроматографическому методу С

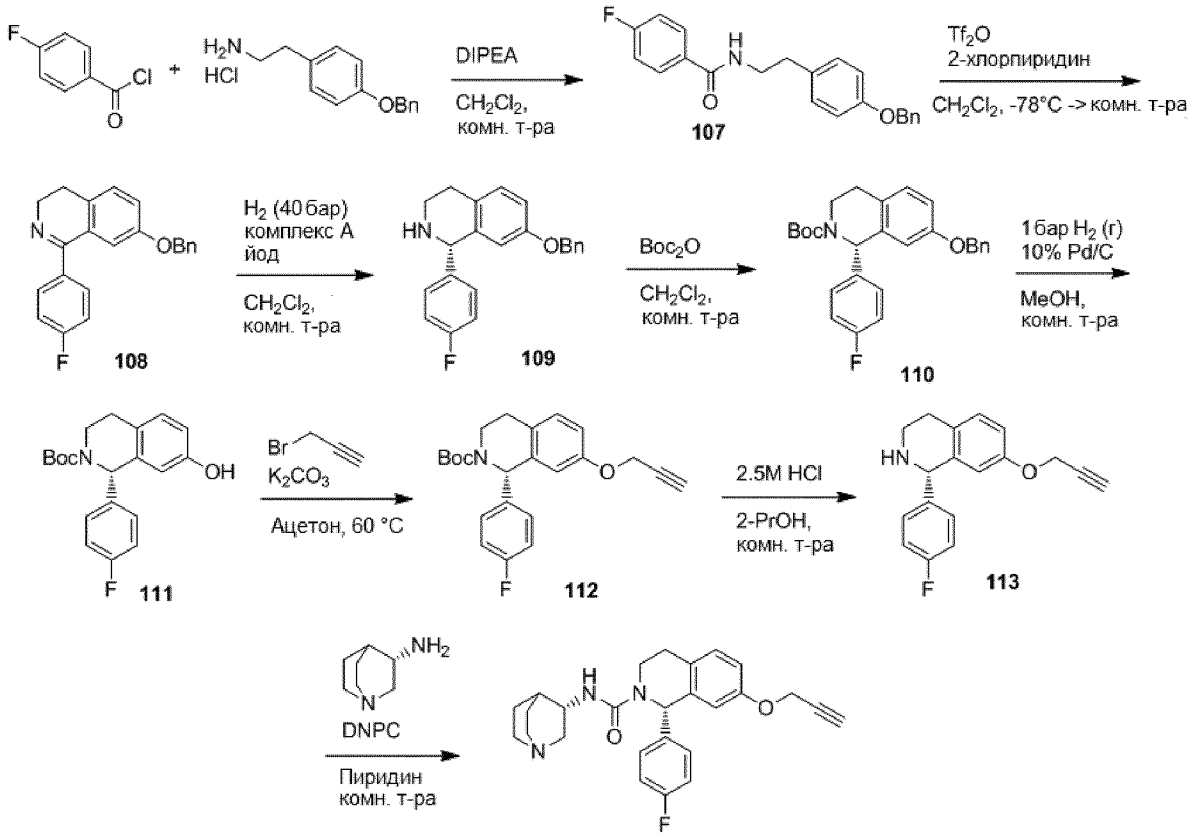
[620] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,13 (м, 3H), 7,12-7,03 (м, 2H), 7,02-6,93 (м, 1H), 6,89-6,83 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 4,22-3,98 (м, 1H), 3,86 (д, *J*=10,4Гц, 1H), 3,80-3,66 (м, 1H), 3,61-3,42 (м, 1H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,94-2,76 (м, 7H),1,45-1,25 (м, 6H).




[621] ***Соединение 2114*** : ЖХМС: $(M+H)^+$ 401; чистота 94,01% (214 нм); время удерживания 1,584 мин по хроматографическому методу А2

[622] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,20 (дт, *J*=8,5, 6,2 Гц, 5H), 7,03 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,96 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 6,34 (д, *J*=59,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, *J*=19,8, 11,9 Гц, 2H), 3,26 (т, *J*=10,0 Гц, 1H), 2,99 (с, 2H), 2,81 (т, *J*=18,5 Гц, 3H), 2,45 (т, *J*=12,4 Гц, 2H), 2,40 (с, 3H), 2,03-1,73 (м, 4H).

***Схема 26. Синтез соединения 2115***




**Соединение 2115**

[623] Стадия 1: Раствор 4-фторбензоилхлорида (1,716 мл, 14,51 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли к перемешанной суспензии гидрохлорида 2-(4-бензилоксифенил)этиламина (4,02 г, 15,23 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (6,32 мл, 36,3 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли смесью насыщенного водного раствора $NH_4Cl$ (75 мл) и воды (10 мл). Двухфазную систему фильтровали и промывали осадок на фильтре водой (5 мл) и дихлорметаном (5 мл). Остаток сушили с получением первой партии *N*-(4-(бензилокси)фенэтил)-4-фторбензамида **107** (3,12 г) в виде белого твердого вещества. Разделяли слои фильтрата и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили на $Na_2SO_4$ и выпаривали при пониженном давлении с получением второй партии *N*-(4-(бензилокси)фенэтил)-4-фторбензамида **107** (2,85 г) в виде бледного твердого вещества. Обе партии содержалит остаточную гидрохлоридную соль *N, N*-диизопропилэтиламина, и их использовали в таком виде.

[624] ЖХМС: 100%, RT=2,130 мин, $(M+H)^+$=350 (МС метод А). $^1H$ ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 8,64 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,96-7,85 (м, 2H), 7,49-7,21 (м, 7H), 7,20-7,09 (м, 2H), 6,99-6,89 (м, 2H), 5,06 (с, 2H), 3,50-3,39 (м, 2H), 2,78 (т, *J*=7,5 Гц, 2H).

[625] Стадия 2: При -78 °C по каплям добавляли трифлатный ангидрид (3,11 мл, 18,72 ммоль) к перемешанной суспензии *N*-(4-(бензилокси)фенэтил)-4-фторбензамида **107** (5,45 г, неочищенный) и 2-хлорпиридина (1,904 мл, 20,28 ммоль) в дихлорметане (55 мл) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа и затем оставляли

медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли дополнительное количество 2-хлорпиридина (0,476 мл, 5,07 ммоль) и снова охлаждали реакционную смесь до -78 °C. По каплям добавляли дополнительное количество трифлатного ангидрида (0,777 мл, 4,68 ммоль). Через 30 минут реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали еще 2 часа. Реакционную смесь промывали водным раствором NaOH (1 M, 50 мл) и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили на $Na_2SO_4$ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 10% до 100% этилацетата в гептане) с получением 7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолина **108** (3,96 г, чистота 90% (мас./мас.)) в виде бледного твердого вещества.

[626] ЖХМС: 90%, RT =1,761 мин, $(M+H)^+$=332 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,57-7,47 (м, 2H), 7,46-7,28 (м, 5H), 7,19 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,17-7,00 (м, 3H), 6,82 (д, *J*=2,5 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,85-3,75 (м, 2H), 2,76-2,66 (м, 2H).

[627] Стадия 3: Добавляли $[\{Ir(H)[(S, S)\text{-(f)-бинафан}]\}_2(\mu\text{-I})_3]^+I^-$ (комплекс А, 0,078 г, 0,031 ммоль) и йод (0,079 г, 0,310 ммоль) к перемешанному раствору 7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолина **108** (4,115 г, 12,42 ммоль) в дихлорметане (100 мл). Полученную суспензию перемешивали в автоклаве, наполненном газообразным водородом до 40 бар, при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток кристаллизовали из теплой смеси дихлорметана и метанола (9:1, ~15 мл). Отфильтровывали твердое вещество, промывали небольшим количеством дихлорметана (2 мл) и сушили при пониженном давлении с получением первой партии (*S*)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **109** (1,390 г) в виде бледного твердого вещества. Маточный раствор концентрировали при пониженном давлении. После кристаллизации остатка из смеси дихлорметана и метанола (19:1, ~10 мл) посредством медленного испарения растворителя при комнатной температуре в течение 24 часов получали вторую партию (*S*)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **109** (0,890 г) в виде коричневого твердого вещества.

[628] Партия 1: ЖХМС: 93%, RT=1,723 мин, $(M+H)^+$=334 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 7,36-7,21 (м, 8H), 7,15-7,07 (м, 2H), 7,04 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,79 (дд, *J*=8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,22 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 4,97-4,85 (м, 3H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,69-2,58 (м, 1H). Хиральная СЖХ: э.и. 99% (МС метод G).

[629] Стадия 4: Ди-трет-бутилдикарбонат (2,376 г, 10,89 ммоль) добавляли к суспензии (*S*)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **109** (3,30 г, 9,90 ммоль) в дихлорметане (50 мл). После перемешивания в течение 2 часов реакционную смесь концентрировали до меньшего объема (~10 мл) при пониженном давлении, фильтровали через нейлонный фильтр с размером пор 0,45 мкм и затем очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 3 до 50% этилацетата в гептане) с

получением трет-бутил-(*S*)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **110** (2,592 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

[630] ЖХМС: 99%, RT=2,431 мин, $(M+Na)^+$=456 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,40-7,27 (м, 5H), 7,21-7,13 (м, 2H), 7,10 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 6,99-6,90 (м, 2H), 6,87 (дд, *J*=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,48-5,97 (м, 1H), 5,04-4,90 (м, 2H), 4,30-3,69 (м, 1H), 3,12 (ддд, *J*=13,2, 10,9, 4,3 Гц, 1H), 2,97-2,81 (м, 1H), 2,67 (д, *J*=15,9 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H).

[631] Стадия 5: Палладий на активированном угле (10% мас., 0,399 г, 0,375 ммоль) добавляли к перемешанному раствору трет-бутил-(*S*)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **110** (3,25 г, 7,50 ммоль) в метаноле (50 мл) в атмосфере азота. Затем через реакционную смесь пропускали газообразный водород в течение 5 минут, после чего реакционную смесь энергично перемешивали в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут, фильтровали через слой целита и промывали осадок на фильтре метанолом (2×10 мл). Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-7-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **111** (2,377 г) в виде бесцветной пены.

[632] ЖХМС: 97%, RT=2,129 мин, $(M-H)^-$=342 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,22-7,11 (м, 2H), 7,05 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 6,99-6,81 (м, 2H), 6,73 (дд, *J*=8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,65-6,43 (м, 1H), 6,42-6,01 (м, 1H), 4,26-3,75 (м, 1H), 3,11 (ддд, *J*=13,2, 10,9, 4,3 Гц, 1H), 2,96-2,78 (м, 1H), 2,77-2,59 (м, 1H), 1,48 (с, 9H).

[633] Стадия 6: Карбонат калия (157 мг, 1,136 ммоль) добавляли к перемешанному раствору трет-бутил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-7-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **111** (195 мг, 0,568 ммоль) в ацетоне (2,5 мл). Перемешивали суспензию в течение 5 минут, после чего добавляли раствор пропаргилбромида (80% в толуоле, 0,184 мл, 1,704 ммоль). Реакционную смесь закрывали и нагревали при 60 °C в течение 6 часов. После охлаждения до комнатной температуры разделяли реакционную смесь между дихлорметаном (15 мл) и водой (7 мл). Разделяли слои с помощью разделителя фаз и выпаривали органический фильтрат при пониженном давлении. Очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 30% этилацетата в гептане) с получением трет-бутил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-ин-1-илокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **112** (135,7 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[634] ЖХМС: 83%, RT=2,273 мин, $(M-tBu+2H)^+$=326 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25-7,15 (м, 2H), 7,12 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,01-6,90 (м, 2H), 6,87 (дд, *J*=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,51-5,99 (м, 1H), 4,61 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 4,24-3,80 (м, 1H), 3,12 (ддд, *J*=13,1, 10,9, 4,2 Гц, 1H), 3,01-2,81 (м, 1H), 2,80-2,59 (м, 1H), 2,46 (т, *J*=2,4 Гц, 1H), 1,49 (с, 9H).

[635] Стадия 7: Раствор хлороводорода в 2-пропаноле (5 М, 2,0 мл, 10,0 ммоль) добавляли к перемешанному раствору трет-бутил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-ин-1-илокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **112** (135 мг, 0,354 ммоль) в 2-

пропаноле (2,0 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разделяли между дихлорметаном (6 мл) и водным раствором NaOH (0,5 М, 4 мл). Разделяли слои на разделителе фаз. Органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением (*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-ин-1-илокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **113** (67,3 мг) в виде белого твердого вещества.

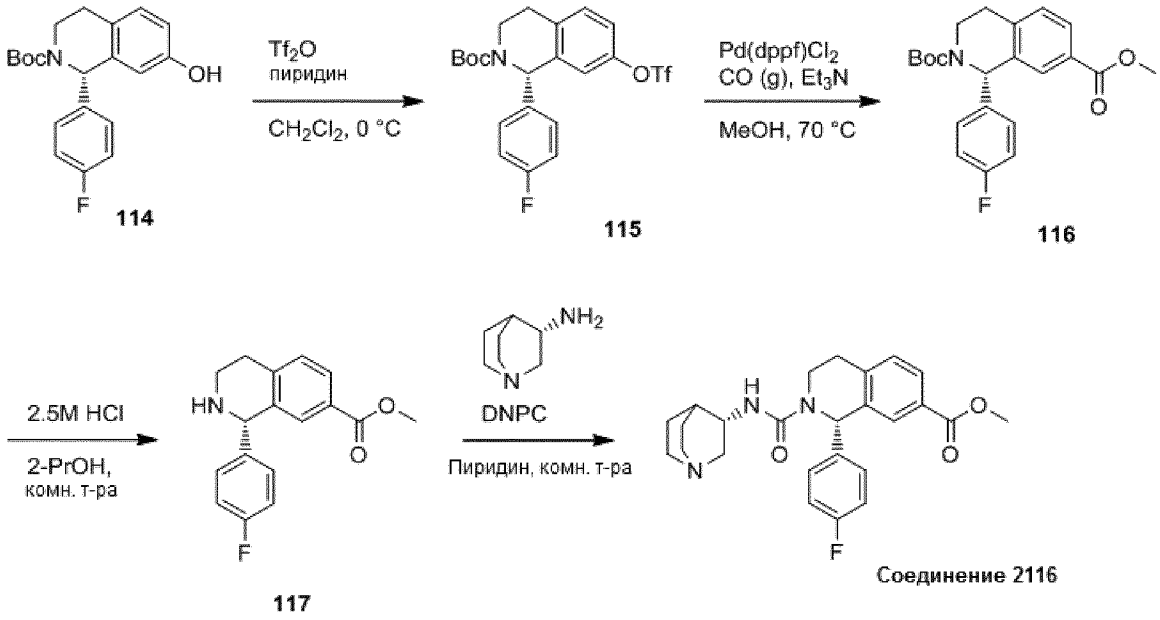
[636] ЖХМС: 98%, RT=1,592 мин, $(M+H)^+$=282 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,29-7,20 (м, 2H), 7,08 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,04-6,95 (м, 2H), 6,80 (дд, *J*=8,4, 2,7 Гц, 1H), 6,33 (д, *J*=2,7 Гц, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,52 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,29-3,19 (м, 1H), 3,06 (ддд, *J*=11,9, 9,1, 4,4 Гц, 1H), 3,01-2,90 (м, 1H), 2,76 (дт, *J*=15,9, 4,4 Гц, 1H), 2,41 (т, *J*=2,4 Гц, 1H).

[637] Стадия 8: Раствор (*S*)-хинуклидин-3-амина (14,80 мг, 0,117 ммоль) в пиридине (0,25 мл) по каплям добавляли к перемешанному раствору бис(п-нитрофенил)карбоната (35,7 мг, 0,117 ммоль) в пиридине (0,50 мл) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 2,5 часа, после чего по каплям добавляли раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-ин-1-илокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **113** (33 мг, 0,117 ммоль) в пиридине (0,25 мл) и продолжали перемешивание в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разделяли между хлороформом (8 мл) и насыщенным водным раствором $K_2CO_3$ (8 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали хлороформом (2×8 мл). Объединенные органические фильтраты пропускали через разделитель фаз и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) с получением (*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-ин-1-илокси)-N-((S)-хинуклидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида, ***соединения 2115***, после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[638] ***Соединение 2115.*** ЖХМС: 98%, RT =2,618 мин, $(M+H)^+$=434 (МС метод С).

[639] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,26-7,19 (м, 2H), 7,12 (д, *J*=8,3 Гц, 1H), 7,01-6,93 (м, 2H), 6,87 (дд, *J*=8,3, 2,7 Гц, 1H), 6,76 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,64 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 4,54 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 3,92-3,83 (м, 1H), 3,65-3,52 (м, 2H), 3,36 (ддд, *J*=14,3, 9,5, 2,0 Гц, 1H), 2,92-2,70 (м, 6H), 2,48 (т, *J*=2,4 Гц, 1H), 2,44 (ддд, *J*=14,2, 5,0, 2,1 Гц, 1H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,50-1,32 (м, 2H).

***Схема 27. Синтез соединения 2116***




[640] Стадия 1: При 0°C по каплям добавляли пиридин (0,671 мл, 8,30 ммоль) к перемешанному раствору трет-бутил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-7-гидрокси-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **114** (1,90 г, 5,53 ммоль) в дихлорметане (40 мл) в атмосфере азота. Через 2 минуты по каплям добавляли трифлатный ангидрид (1,148 мл, 6,92 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и разделяли остаток между этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили на $Na_2SO_4$ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 40% этилацетата в гептане) с получением трет-бутил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **115** (2,145 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

[641] ЖХМС: 100%, RT =2,379 мин, $(M-tBu+2H)^+$=420 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,29 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 7,19-7,11 (м, 3H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,93 (с, 1H), 6,58-6,08 (м, 1H), 4,32-3,85 (м, 1H), 3,11 (ддд, *J*=13,1, 11,1, 4,0 Гц, 1H), 3,04-2,90 (м, 1H), 2,84-2,72 (м, 1H), 1,51 (с, 9H).

[642] Стадия 2: Трет-бутил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(((трифторметил)сульфонил)окси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат **115** (1,98 г, 4,16 ммоль), триэтиламин (3,47 мл, 24,99 ммоль) и дихлорид 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалатия (II) (0,305 г, 0,416 ммоль) растворяли в метаноле (безводный, 30 мл). Реакционную смесь перемешивали в автоклаве, наполненном до 8 бар монооксида углерода, при 70°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 35% этилацетата в гептане) с получением 2-(трет-бутил)-7-метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилата **116** (795 мг) в виде

бесцветного маслянистого вещества.

[643] ЖХМС: 98%, RT =2,255 мин, $(M-tBu+2H)^+$=330 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,89 (дд, *J*=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,28 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,20-7,10 (м, 2H), 7,03-6,91 (м, 2H), 6,60-6,10 (м, 1H), 4,28-3,82 (м, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,15 (ддд, *J*=13,1, 10,9, 4,1 Гц, 1H), 3,09-2,93 (м, 1H), 2,88-2,73 (м, 1H), 1,50 (с, 9H).

[644] Стадия 3: Раствор хлороводорода в 2-пропаноле (5 М, 1,0 мл, 5,0 ммоль) добавляли к раствору 2-(трет-бутил)-7-метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилата **116** (100 мг, 0,259 ммоль) в 2-пропаноле (безводный, 1,0 мл) и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разделяли между дихлорметаном (6 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (4 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×6 мл). Объединенные органические фильтраты пропускали через разделитель фаз и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата **117** (107 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества.

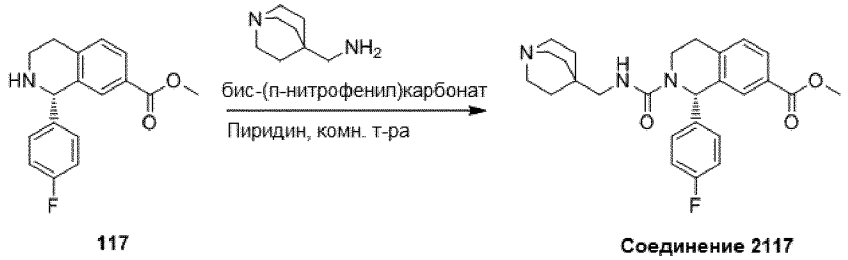
[645] ЖХМС: 97%, RT =1,453 мин, $(M+H)^+$=286 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,81 (дд, *J*=8,0, 1,8 Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,05-6,97 (м, 2H), 5,11 (с, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,31-3,20 (м, 1H), 3,15-3,01 (м, 2H), 2,94-2,83 (м, 1H), 1,81 (шс, 1H).

[646] Стадия 4: Раствор (*S*)-хинуклидин-3-амина (22,12 мг, 0,175 ммоль) в пиридине (0,25 мл) по каплям добавляли к перемешанному раствору бис(п-нитрофенил)карбоната (53,3 мг, 0,175 ммоль) в пиридине (0,50 мл) в атмосфере газообразного азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 2,5 часа, после чего по каплям добавляли раствор метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата **117** (50 мг, 0,175 ммоль) в пиридине (0,50 мл) и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разделяли между хлороформом (8 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (8 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали хлороформом (2×6 мл). Объединенные органические фильтраты пропускали через разделитель фаз и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) и основной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% B, t=1 мин 5% B, t=2 мин 10% B; t=17 мин 50% B; t=18 мин 100% B; t=23 мин 100% B; обнаружение: 220 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали. Остаток, содержащий остаточное количество диметилсульфоксида после получения образца, растворяли в метаноле (0,25 мл) и переносили в колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом (20 мл). Затем колонку элюировали раствором аммиака в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 5 мл) с получением метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-2-(((*S*)-хинуклидин-3-ил)карбамоил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата, ***соединения 2116***.

[647] ***Соединение 2116***: ЖХМС: 98%, RT =2,594 мин, $(M+H)^+$=438 (МС метод С).

[648] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,90 (дд, *J*=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,83 (д, *J*=1,7 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 7,03-6,94 (м, 2H), 6,36 (с, 1H), 4,56 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,71-3,56 (м, 2H), 3,37 (ддд, *J*=14,2, 9,3, 2,0 Гц, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,94-2,70 (м, 5H), 2,45 (ддд, *J*=14,0, 5,0, 2,1 Гц, 1H), 1,89-1,83 (м, 1H), 1,67-1,59 (м, 2H), 1,51-1,33 (м, 2H).

***Схема 28. Синтез соединения 2117***

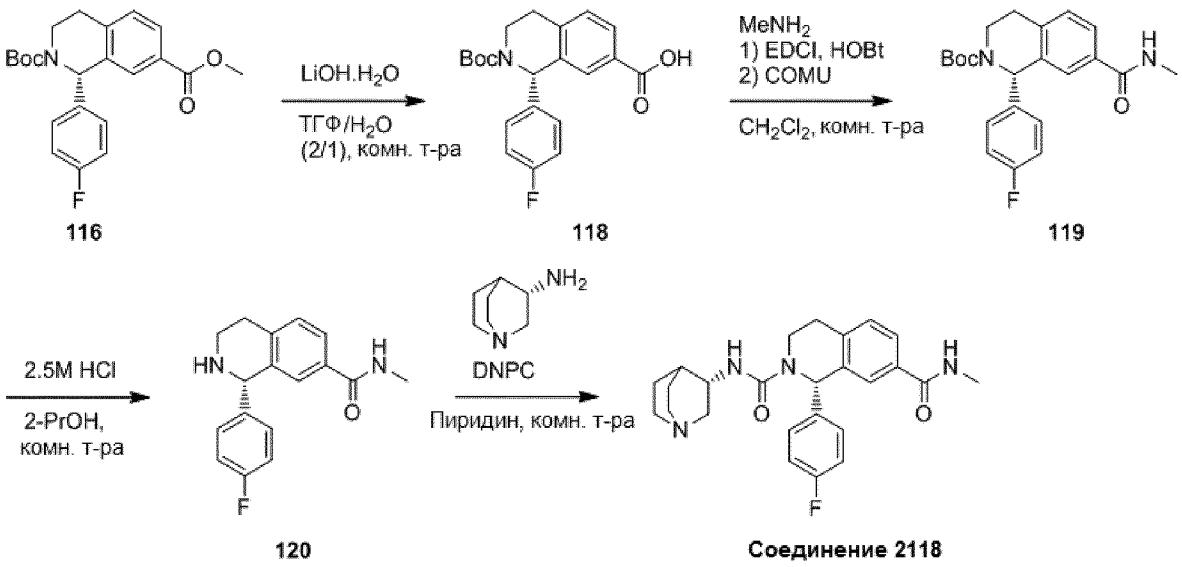



[649] Раствор хинуклидин-4-илметанамина (24,57 мг, 0,175 ммоль) в пиридине (0,25 мл) по каплям добавляли к перемешанному раствору бис(*п*-нитрофенил)карбоната (53,3 мг, 0,175 ммоль) в пиридине (0,50 мл) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 2,5 часа, после чего по каплям добавляли раствор метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата **117** (50 мг, 0,175 ммоль) в пиридине (0,50 мл) и продолжали перемешивание в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разделяли между хлороформом (8 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (8 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали хлороформ (2×6 мл). Объединенные органические фильтраты пропускали через разделитель фаз и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) с получением метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-2-((хинуклидин-4-илметил)карбамоил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксилата, ***соединения 2117***, после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 5 мл).

[650] ***Соединение 2117*:** ЖХМС: 100%, RT =2,564 мин, $(M+H)^+$=452 (МС метод С).

[651] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,91 (дд, *J*=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,84 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 7,03-6,94 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 4,48 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,61 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 3,12 (дд, *J*=13,6, 6,3 Гц, 1H), 3,08-2,93 (м, 2H), 2,93-2,79 (м, 7H), 1,37-1,22 (м, 6H).

***Схема 29. Синтез соединения 2118***




[652] Стадия 1: Раствор моногидрата гидроксида лития (45,3 мг, 1,079 ммоль) в воде (1,5 мл) добавляли к раствору 2-(трет-бутил)-7-метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксилата **116** (208 мг, 0,540 ммоль) в тетрагидрофуране (3,0 мл) и перемешивали в течение 40 часов. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором $NH_4Cl$ (15 мл). Разделяли слои и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические фильтраты пропускали через разделитель фаз и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением (*S*)-2-(трет-бутоксикарбонил)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоновой кислоты **118** (172,7 мг) в виде бесцветного пенистого вещества. ЖХМС: 100%, RT =2,281 мин, $(M-H)^-$=370 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,93 (дд, *J*=7,9, 1,8 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,30 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,20-7,11 (м, 2H), 7,02-6,91 (м, 2H), 6,58-6,15 (м, 1H), 4,31-3,83 (м, 1H), 3,16 (ддд, *J*=13,2, 10,9, 4,2 Гц, 1H), 3,10-2,94 (м, 1H), 2,93-2,74 (м, 1H), 1,50 (с, 9H).

[653] Стадия 2: Гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-N′-этилкарбодиимида (80 мг, 0,418 ммоль) и гидрат 1-гидроксибензотриазола (5,82 мг, 0,038 ммоль) одновременно добавляли к перемешанному раствору (*S*)-2-(трет-бутоксикарбонил)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоновой кислоты **118** (214 мг, 0,380 ммоль) и метиламина (2 М в тетрагидрофуране, 0,190 мл, 0,380 ммоль) в дихлорметане (2,0 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов, после чего добавляли (1-циано-2-этокси-2-оксоэтилиденаминоокси)диметиламино-морфолино-карбения гексафторфосфат (COMU, 326 мг, 0,761 ммоль) и продолжали перемешивание в течение еще 1 часа. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (8 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (8 мл). Разделяли слои и экстрагировали водную фазу дихлорметаном (8 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (8 мл), сушили на $Na_2SO_4$ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 60% этилацетата в гептане) с получением трет-бутил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(метилкарбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **119** (181 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали

как есть. ЖХМС: 87%, RT =2,110 мин, $(M+Na)^+$=407 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,71-7,53 (м, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,26 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 7,21-7,08 (м, 2H), 7,01-6,90 (м, 2H), 6,57-6,11 (м, 1H), 6,09-6,00 (м, 1H), 4,29-3,84 (м, 1H), 3,13 (ддд, *J*=13,2, 10,9, 4,3 Гц, 1H), 3,08-2,90 (м, 4H), 2,84-2,73 (м, 1H), 1,50 (с, 9H).

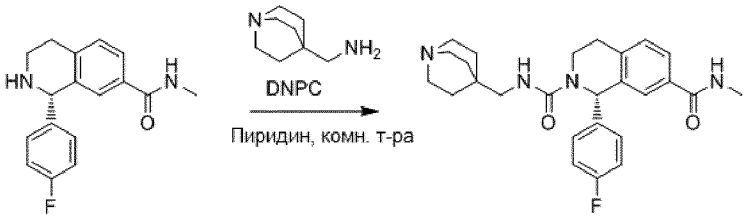
[654] Стадия 3: Раствор хлороводорода в 2-пропаноле (5 М, 1,0 мл, 5,0 ммоль) добавляли е раствору трет-бутил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(метилкарбамоил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **119** (170 мг, 0,442 ммоль) в 2-пропаноле (безводный, 1,0 мл) и перемешивали в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разделяли между дихлорметаном (8 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (8 мл) и разделяли слои. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×6 мл). Объединенные органические фильтраты пропускали через разделитель фаз и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением (*S*)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксамида **120** (124 мг) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС: 97%, RT ~0,1-0,45 мин (широкий сигнал), $(M+H)^+$=285 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,54 (дд, *J*=8,0, 1,9 Гц, 1H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,13 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,05-6,97 (м, 2H), 5,91 (шс, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,32-3,21 (м, 1H), 3,14-2,98 (м, 3H), 2,93 (д, *J*=4,9 Гц, 3H), 2,89-2,81 (м, 1H).

[655] Стадия 4: Раствор (*S*)-хинуклидин-3-амина (24,37 мг, 0,193 ммоль) в пиридине (0,25 мл) по каплям добавляли к перемешанному раствору бис(п-нитрофенил)карбоната (58,7 мг, 0,193 ммоль) в пиридине (0,50 мл) в атмосфере газообразного азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 2,5 часа, после чего по каплям добавляли раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксамида **120** (61 мг, 0,193 ммоль) в пиридине (0,50 мл) и продолжали перемешивание в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разделяли между хлороформом (10 мл) и водным раствором NaOH (0,5 М, 6,5 мл) и разделяли слои. Органический слой промывали водным раствором NaOH (0,5 М, 6,5 мл), пропускали через разделитель фаз и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) с получением (*S*)-1-(4-фторфенил)-N7-метил-N2-((S)-хинуклидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1H)-дикарбоксамида, ***соединения 2118***, после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[656] ***Соединение 2118*:** ЖХМС: 100%, RT=2,281 мин, $(M+H)^{+=}$437 (МС метод С).

[657] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,64 (дд, *J*=7,9, 1,9 Гц, 1H), 7,53 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 7,02-6,93 (м, 2H), 6,38 (с, 1H), 6,16-6,08 (м, 1H), 4,59 (д, *J*=6,5 Гц, 1H), 3,90-3,82 (м, 1H), 3,68-3,53 (м, 2H), 3,36 (ддд, *J*=14,2, 9,6, 2,0 Гц, 1H), 2,98 (д, *J*=4,8 Гц, 3H), 2,94 (дд, *J*=7,8, 5,5 Гц, 1H), 2,89 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 2,86-2,70 (м, 4H), 2,45 (ддд, *J*=14,1, 5,0, 2,1 Гц, 1H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,67-1,59 (м, 2H), 1,52-1,32 (м, 2H).

***Схема 30. Синтез соединения 2119***



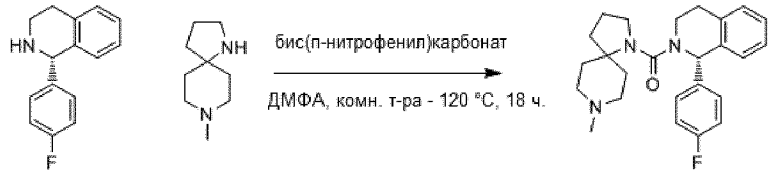

120 Соединение 2119

[658] Раствор хинуклидин-4-илметанамина (27,1 мг, 0,193 ммоль) в пиридине (0,25 мл) по каплям добавляли к раствору бис(п-нитрофенил)карбоната (58,7 мг, 0,193 ммоль) в пиридине (0,50 мл) в атмосфере азота. Перемешивали реакционную смесь в течение 2,5 часа, после чего по каплям добавляли раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-7-карбоксамида **120** (61 мг, 0,193 ммоль) в пиридине (0,50 мл) и продолжали перемешивание в течение 72 часов. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разделяли между хлороформом (10 мл) и водным раствором NaOH (0,5 М, 6,5 мл) и разделяли слои. Органический слой промывали водным раствором NaOH (0,5 М, 6,5 мл), пропускали через разделитель фаз и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 20% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) с получением (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*7-метил-*N*2-(хинуклидин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2,7(1Н)-дикарбоксамида, ***соединения 2119***, после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[659] ***Соединение 2119***: ЖХМС: 97%, RT =2,264 мин, $(M+H)^+$=451 (МС метод С).

[660] $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,64 (дд, *J*=7,9, 1,9 Гц, 1Н), 7,54 (д, *J*=1,8 Гц, 1Н), 7,27-7,24 (м, 1Н), 7,23-7,14 (м, 2Н), 7,01-6,92 (м, 2Н), 6,39 (с, 1Н), 6,18-6,06 (м, 1Н), 4,50 (т, *J*=6,1 Гц, 1Н), 3,65-3,53 (м, 2Н), 3,11 (дд, *J*=13,6, 6,2 Гц, 1Н), 3,03 (дд, *J*=13,6, 5,8 Гц, 1Н), 2,99 (д, *J*=4,9 Гц, 3Н), 2,94 (т, *J*=6,7 Гц, 1Н), 2,91-2,78 (м, 7Н), 1,36-1,22 (м, 6Н).

***Схема 31. Синтез соединения 2120***




5 121 Соединение 2120

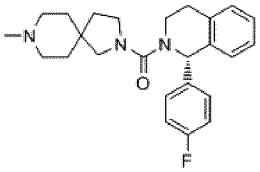
[661] (*S*)-1-(4-Фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (50 мг, 0,220 ммоль) растворяли в *N, N*-диметилформамиде (2 мл). Добавляли бис(п-нитрофенил)карбонат (67 мг, 0,220 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. Добавляли 8-метил-1,8-диазаспиро[4.5]декан **121** (33,9 мг, 0,220 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли еще одну порцию 8-метил-1,8-диазаспиро[4.5]декана **121** (33,9 мг, 0,220 ммоль) и перемешивали смесь при 60 °С в течение 2 часов и при 120°С в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 5% метанола в дихлорметане) с получением 40

мг желтого твердого вещества. Продукт очищали на колонке SCX-2 (1 г) с получением (*S*)-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(8-метил-1,8-диазаспиро[4.5]декан-1-ил)метанона, ***соединения 2120*** (30 мг), в виде желтого твердого вещества.

[662] ***Соединение 2120:*** ЖХМС: 98%, RT =1,348 мин, $(M+H)^+$=408 (МС метод Е).

[663] $^1$H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25-7,12 (м, 6H), 7,03-6,88 (м, 3H), 6,19 (с, 1H), 3,66 (д, *J*=13,2 Гц, 1H), 3,61-3,47 (м, 2H), 3,46-3,24 (м, 3H), 3,22 (с, 2H), 3,01 (ддд, *J*=16,3, 10,5, 6,2 Гц, 1H), 2,81 (д, *J*=16,1 Гц, 1H), 2,42 (с, 1H), 2,26 (с, 4H), 1,69 (к, *J*=7,4, 6,8 Гц, 2H), 1,25 (с, 1H).

[664] Следующее соединение получали аналогично, используя 8-метил-2,8-диазаспиро[4.5]декан:

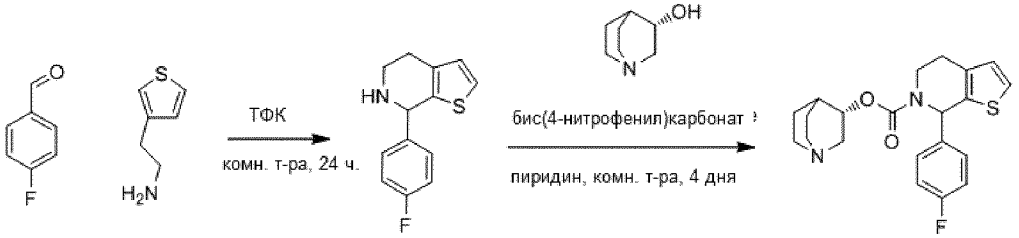


Соединение 2121

[665] ***Соединение 2121***: ЖХМС: 97%, RT =1,347 мин, $(M+H)^+$=408 (МС метод Е).

[666] $^1$H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25-7,09 (м, 5H), 7,03-6,90 (м, 3H), 6,19 (с, 1H), 3,72-3,62 (м, 1H), 3,61-3,25 (м, 6H), 3,22 (с, 2H), 3,01 (ддд, *J*=16,5, 10,3, 5,9 Гц, 2H), 2,88-2,75 (м, 1H), 2,27 (с, 4H), 1,76-1,56 (м, 5H), 1,25 (с, 2H).

***Схема 32. Синтез соединения 2122***




122 Соединение 2122

[667] Стадия 1: 4-фторбензальдегид (0,140 мл, 1,30 ммоль) и 2-тиофен-3-илэтиламин (165 мг, 1,30 ммоль) объединяли и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли трифторуксусную кислоту (0,500 мл, 6,49 ммоль) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 10 до 100% этилацетата в гептане) с получением 7-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридина **122** (140 мг) в виде белого твердого вещества.

[668] ЖХМС: 97%, RT=1,32 мин, $(M+H)^+$=234 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,37-7,29 (м, 2H), 7,14 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,07-6,97 (м, 2H), 6,83 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 5,17-5,11 (м, 1H), 3,33-3,22 (м, 1H), 3,13-3,01 (м, 1H), 2,89-2,77 (м, 1H), 2,75-2,64 (м, 1H).

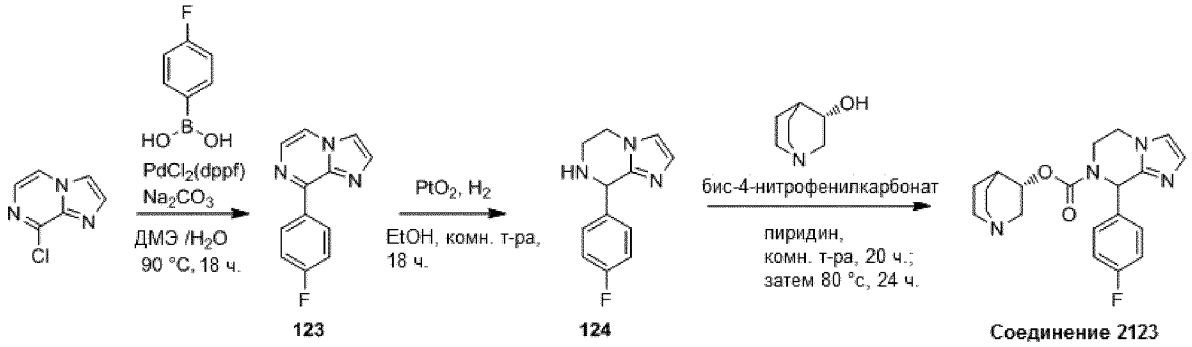
[669] Стадия 2: В атмосфере аргона перемешивали раствор (*S*)-(+)-3-хинуклидинола (54,5 мг, 0,429 ммоль) и бис(п-нитрофенил)карбоната (130 мг, 0,429 ммоль) в пиридине (2

мл) при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли 7-(4-фторфенил)-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-c]пиридин **122** (100 мг, 0,429 ммоль) в пиридине (1 мл) и продолжали перемешивание в течение 4 дней. Полученную смесь выливали в смесь льда и насыщенного водного раствора $K_2CO_3$ (1:1, 25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. После очистки колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) получали (*S*)-хинуклидин-3-ил 7-(4-фторфенил)-4,7-дигидротиено[2,3-c]пиридин-6(5*H*)-карбоксилат, ***соединение 2122***, после лиофилизации, в виде смеси диастереоизомеров.

[670] ***Соединение 2122*:** ЖХМС: 100%, RT=2,66 мин, $(M+H)^+$=387 (МС метод С).

[671] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,37-7,28 (м, 2H), 7,24 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,04-6,95 (м, 2H), 6,85 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 6,66-6,14 (м, 1H), 4,87-4,71 (м, 1H), 4,53-4,01 (м, 1H), 3,34-3,19 (м, 1H), 3,18-3,06 (м, 1H), 2,96-2,61 (м, 7H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 1H), 1,75-1,64 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 1H).

***Схема 33. Синтез соединения 2123***




[672] Стадия 1: Суспензию 4-фторфенилбороновой кислоты (501 мг, 3,58 ммоль), 8-хлоримидазо[1,2-a]пиразина (500 мг, 3,26 ммоль) и карбоната натрия (1,04 г, 9,77 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (10 мл) и воде (2 мл) продували аргоном. Добавляли дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (119 мг, 0,163 ммоль) и нагревали смесь при 90°C в течение 18 часов. Разбавляли смесь водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 50% этилацетата в гептане) с получением 8-(4-фторфенил)имидазо[1,2-a]пиразина **123** (503 мг) в виде белого твердого вещества.

[673] ЖХМС: 100%, RT=1,82 мин, $(M+H)^+$=214 (МС метод В). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,80-8,71 (м, 2H), 8,06 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 7,97 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,86 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 7,74 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 2H).

[674] Стадия 2: Оксид платины (IV) (26,6 мг, 0,117 ммоль) добавляли к раствору 8-(4-фторфенил)имидазо[1,2-a]пиразина **123** (250 мг, 1,173 ммоль) в этаноле. Перемешивали смесь в атмосфере водорода в течение 18 часов. Смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 8-(4-фторфенил)-

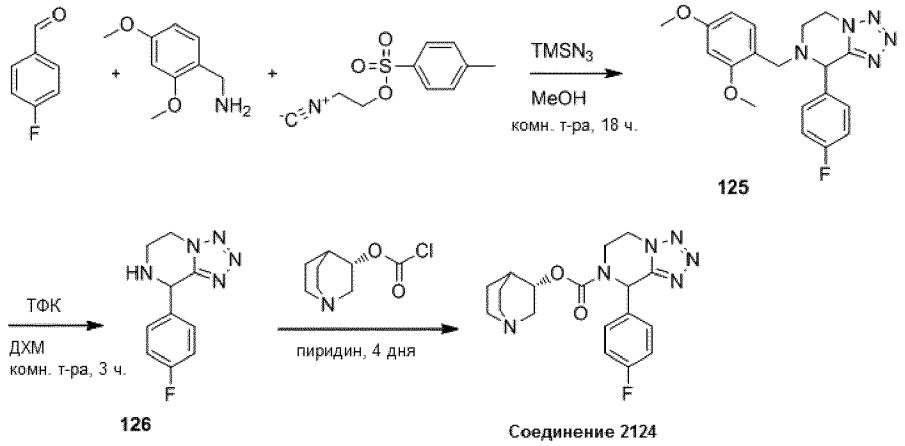
5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина **124** (264 мг, 1,173 ммоль) в виде сиропообразного вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,43-7,31 (м, 2H), 7,09-6,94 (м, 3H), 6,90-6,79 (м, 1H), 5,18 (с, 1H), 4,13 (ддд, *J*=11,9, 8,7, 4,7 Гц, 1H), 4,02 (дт, *J*=11,9, 4,3 Гц, 1H), 3,37 (дт, *J*=12,9, 4,5 Гц, 1H), 3,27 (ддд, *J*=12,9, 8,7, 4,4 Гц, 1H).

[675] Стадия 3: В атмосфере аргона перемешивали раствор (*S*)-(+)-3-хинуклидинола (54,5 мг, 0,429 ммоль) и бис(п-нитрофенил)карбоната (130 мг, 0,429 ммоль) в пиридине (2 мл) при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли 8-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразин **124** (100 мг, 0,428 ммоль) в пиридине (1 мл) и продолжали перемешивание в течение 4 дней. Нагревали смесь при 80 °C в течение 20 часов. Полученную смесь выливали в смесь льда и насыщенного водного раствора $K_2CO_3$ (1:1, 25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. После очистки колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) получали (*S*)-хинуклидин-3-ил-8-(4-фторфенил)-5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8*H*)-карбоксилат, ***соединение 2123***, после лиофилизации, в виде смеси диастереоизомеров.

[676] ***Соединение 2123:*** ЖХМС: 99%, RT=2,85 мин, $(M+H)^+$=371 (МС метод D).

[677] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,35-7,27 (м, 2H), 7,14-7,11 (м, 1H), 7,08-6,97 (м, 2H), 6,95-6,88 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,88-4,79 (м, 1H), 4,59-4,26 (м, 1H), 4,16-4,07 (м, 1H), 4,07-3,97 (м, 1H), 3,44-3,20 (м, 2H), 2,96-2,67 (м, 5H), 2,22-1,97 (м, 1H), 1,83-1,66 (м, 2H), 1,65-1,50 (м, 1H), 1,49-1,36 (м, 1H).

***Схема 34. Синтез соединения 2124***




[678] Стадия 1: Раствор 2,4-диметоксибензиламина (1,00 мл, 6,66 ммоль) и 4-фторбензальдегида (0,719 мл, 6,66 ммоль) в метаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Добавляли 2-изоцианоэтил-4-метилбензолсульфонат (1,00 г, 4,44 ммоль) и азидотриметилсилан (0,584 мл, 4,44 ммоль) и продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 18 часов. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид

кремния, от 5 до 60% этилацетата в гептане) с получением 7-(2,4-диметоксибензил)-8-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидротетразоло[1,5-a]пиразина **125** (1,01 г) в виде белого твердого вещества.

[679] ЖХМС: 97%, RT=2,05 мин, $(M+H)^+$=370 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,48-7,39 (м, 2H), 7,15 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 2H), 6,51-6,41 (м, 2H), 4,95 (с, 1H), 4,53 (дт, *J*=12,7, 4,0 Гц, 1H), 4,38 (ддд, *J*=13,0, 8,9, 4,6 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,77-3,69 (м, 4H), 3,55 (д, *J*=13,4 Гц, 1H), 3,40 (дт, *J*=13,3, 4,4 Гц, 1H), 2,88 (ддд, *J*=13,3, 9,1, 4,1 Гц, 1H).

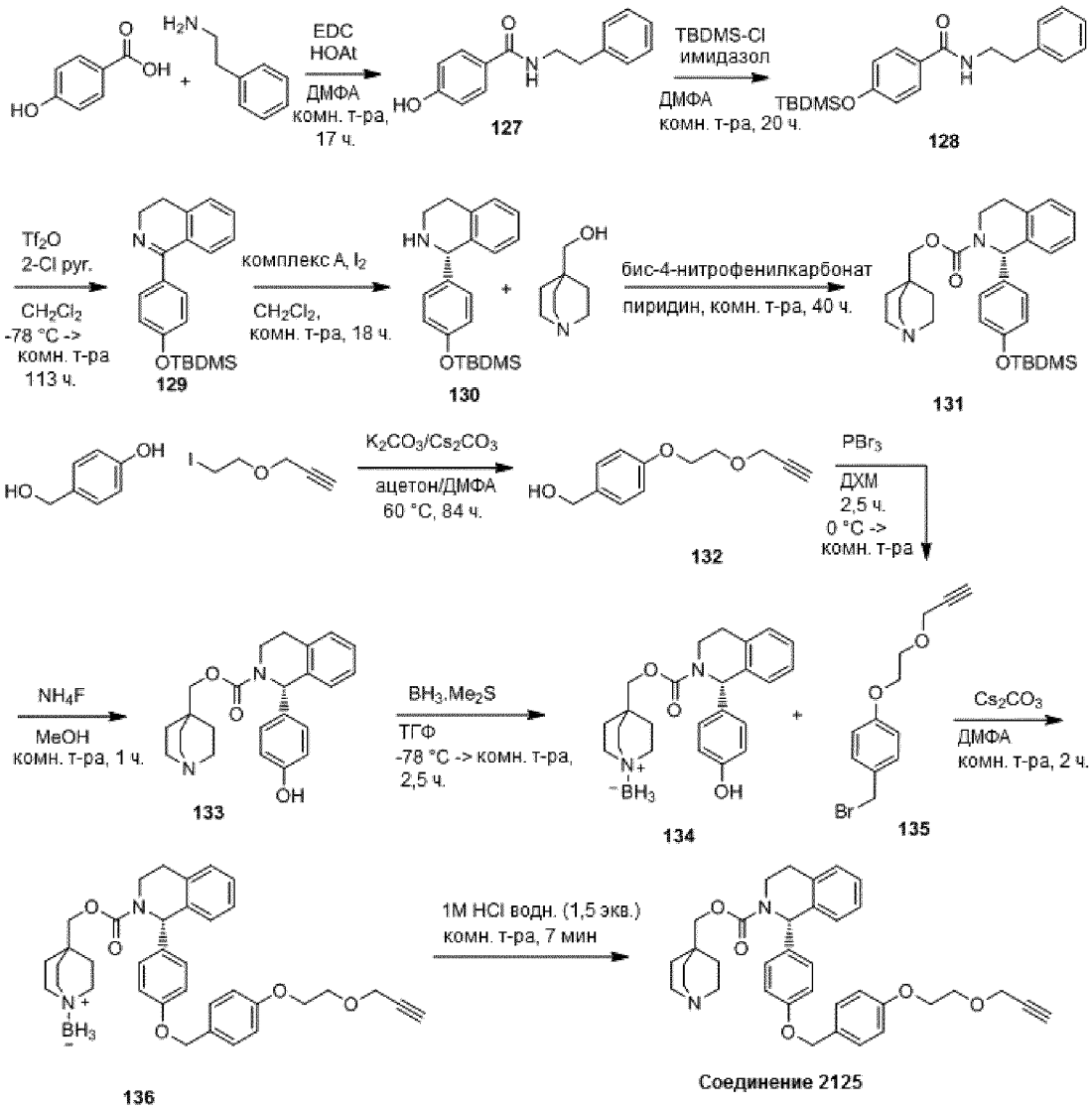
[680] Стадия 2: Трифторуксусную кислоту (1,00 мл, 13,00 ммоль) добавляли к раствору 7-(2,4-диметоксибензил)-8-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидротетразоло[1,5-a]пиразина **125** (500 мг, 1,35 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Выливали смесь в воду, осторожно добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (20 мл). Добавляли дихлорметан (30 мл), разделяли слои, промывали органический слой водой и насыщенным солевым раствором, сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением 8-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидротетразоло[1,5-a]пиразина **126** (320 мг, 1,35 ммоль) в виде воскообразного белого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,48-7,38 (м, 2H), 7,26-7,15 (м, 2H), 5,40 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 4,50-4,35 (м, 2H), 3,52-3,39 (м, 1H), 3,31-3,13 (м, 2H).

[681] Стадия 3: Гидрохлорид (*S*)-хинуклидин-3-илкарбонохлоридата (45 мг, 0,199 ммоль) добавляли к суспензии 8-(4-фторфенил)-5,6,7,8-тетрагидротетразоло[1,5-a]пиразина **126** (30 мг, 0,137 ммоль) в пиридине (1 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 дней. Добавляли дополнительное количество гидрохлорида (*S*)-хинуклидин-3-илкарбонохлоридата (30,9 мг, 0,137 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 1 часа. Концентрировали смесь при пониженном давлении. К остатку добавляли диметилсульфоксид (2 мл), отфильтровывали твердое вещество и очищали фильтрат основной препаративной ЖХСД (Phenomenex Gemini C18, линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A, t=2 мин 10% A; t=20 мин 50% A; t=21 мин 100%; t=24 мин 100% A; обнаружение: 220/254 нм), затем лиофилизировали с получением 12 мг (*S*)-хинуклидин-3-ил 8-(4-фторфенил)-5,6-дигидротетразоло[1,5-a]пиразин-7(8*H*)-карбоксилата, ***соединения 2124***, в виде белого аморфного вещества.

[682] ***Соединение 2124*** ЖХМС: 97%, RT=2,97 мин, $(M+H)^+$=373 (МС метод J).

[683] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,51-7,34 (м, 2H), 7,31-7,14 (м, 2H), 6,70-6,61 (м, 1H), 4,72-4,64 (м, 2H), 4,55-4,36 (м, 2H), 3,58-3,41 (м, 1H), 3,10-2,98 (м, 1H), 2,80-2,54 (м, 5H), 2,01-1,83 (м, 1H), 1,78-1,51 (м, 2H), 1,51-1,38 (м, 1H), 1,39-1,15 (м, 1H).

***Схема 35. Синтез соединения 2125***




[684] Стадия 1: В атмосфере азота растворяли 4-гидроксибензойную кислоту (9,03 г, 62,1 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 90 мл) при слабом нагревании. Затем к раствору медленно добавляли фенэтиламин (7,90 мл, 62,1 ммоль). Во время добавления реакционную смесь быстро охлаждали на ледяной бане для поддержания температуры реакционной смеси, близкой к комнатной температуре. Затем по частям добавляли гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида (11,9 г, 62,1 ммоль), затем добавляли 1-гидрокси-7-азабензотриазол (0,845 г, 6,21 ммоль). Полученный желтый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и затем медленно выливали в ледяную воду (500 мл) при перемешивании. Полученную суспензию перемешивали еще 15 минут. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали ледяной водой (3 × 70 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 4-гидрокси-*N*-фенэтилбензамида **127** (11,9 г) в виде бледно-желтого порошка.

[685] ЖХМС: 97%, RT=1,78 мин, $(M+H)^+$=242 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9,94 (шс, 1H), 8,28 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,68 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 7,34-7,25 (м, 2H), 7,25-7,15 (м, 3H), 6,77 (д, *J*=8,6 Гц, 2H), 3,49-3,38 (м, 2H), 2,81 (т, *J*=7,5 Гц, 2H).

[686] Стадия 2: Трет-бутилдиметилсилилхлорид (9,62 г, 63,8 ммоль) добавляли к

раствору 4-гидрокси-*N*-фенэтилбензамида **127** (11,85 г, 49,1 ммоль) и имидазола (8,36 г, 123 ммоль) в дихлорметане (100 мл) и *N, N*-диметилформамиде (20 мл) и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение 20 часов в атмосфере азота. Во время проведения реакции в реакционную смесь добавляли дополнительное количество имидазола (4,68 г, 68,8 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорида (5,18 г, 34,4 ммоль). Затем удаляли дихлорметан при пониженном давлении и оставшийся мутный раствор медленно выливали в воду (450 мл) при перемешивании. Образовавшуюся суспензию перемешивали в течение 45 минут. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали, промывали водой (3 × 50 мл) и затем растворяли в дихлорметане (100 мл) и сушили над $Na_2SO_4$. Твердое вещество отфильтровывали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали кристаллизацией из горячего метанола (7,5 мл). Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали и промывали холодным метанолом (2 × 8 мл) с получением 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-фенэтилбензамида **128** (12,25 г) в виде белых кристаллов.

[687] ЖХМС: 99%, RT=2,34 мин, $(M+H)^+$=356 (МС метод А). $^1$H ЯМР. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,61-7,55 (м, 2H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,28-7,20 (м, 3H), 6,86-6,79 (м, 2H), 6,03 (т, *J*=5,9 Гц, 1H), 3,70 (к, *J*=6,8 Гц, 2H), 2,92 (т, *J*=6,9 Гц, 2H), 0,98 (с, 9H), 0,20 (с, 6H).

[688] Стадия 3: В атмосфере аргона при -78°C по каплям добавляли трифлатный ангидрид (6,95 мл, 41,3 ммоль) к раствору 2-хлорпиридина (4,20 мл, 44,8 ммоль) и 4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-фенэтилбензамида **128** (12,24 г, 34,4 ммоль) в дихлорметане (180 мл). Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 113 часов. Затем добавляли водный раствор NaOH (2 М, 150 мл) и энергично перемешивали реакционную смесь в течение 10 минут. Разделяли слои и сушили органический слой над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 3 до 25% этилацетата в гептане) с получением 1-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-3,4-дигидроизохинолина **129** (9,42 г) в виде густого желтого маслянистого вещества.

[689] ЖХМС: 99%, RT=1,87 мин, $(M+H)^+$=338 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,53-7,46 (м, 2H), 7,41-7,33 (м, 1H), 7,33-7,21 (м, 3H), 6,89-6,85 (м, 2H), 3,84-3,76 (м, 2H), 2,82-2,74 (м, 2H), 1,00 (с, 9H), 0,22 (с, 6H).

[690] Стадия 4: К раствору 1-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-3,4-дигидроизохинолина **129** (4,00 г, 11,26 ммоль) в дихлорметане (60 мл) добавляли йод (0,086 г, 0,338 ммоль) и затем $[\{Ir(H)[(S, S)\text{-(f)-бинафан}]\}_2(\mu\text{-}I)_3]^+I^-$ (комплекс А, 0,028 г, 0,011 ммоль). Перемешивали полученную суспензию в автоклаве, наполненном до 40 бар газообразным водородом при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывали дихлорметаном и удаляли растворитель из фильтрата при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали кристаллизацией из смеси горячего метанола и воды. Образовавшиеся кристаллы отфильтровывали, промывали смесью холодной воды и метанола (9:1) и сушили в вакууме с получением (*S*)-1-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолина **130** (1,38 г) в виде бледно-коричневых кристаллов.

[691] ЖХМС: 100%, RT=1,84 мин, $(M+H)^+$=340 (МС метод А). Хиральная ЖХ: RT=4,99 мин, э.и. 98% (МС метод Н). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,16-7,08 (м, 4Н), 7,07-6,99 (м, 1Н), 6,82-6,72 (м, 3Н), 5,04 (с, 1Н), 3,32-3,21 (м, 1Н), 3,14-2,97 (м, 2Н), 2,87-2,76 (м, 1Н), 1,97-1,83 (шс, 1Н), 0,98 (с, 9Н), 0,19 (с, 6Н).

[692] Стадия 5: В атмосфере азота добавляли бис(п-нитрофенил)карбонат (1077 мг, 3,54 ммоль) к раствору хинуклидин-4-илметанола (500 мг, 3,54 ммоль) в пиридине (35 мл) и перемешивали полученный желтый раствор при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем в реакционную смесь добавляли (*S*)-1-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **130** (1202 мг, 3,54 ммоль) и продолжали перемешивание еще 24 часа. Затем удаляли пиридин при пониженном давлении и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 8% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) с получением хинуклидин-4-илметил-(*S*)-1-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата **131** (1,49 г) в виде густого бледно-коричневого маслянистого вещества.

[693] ЖХМС: 98%, RT=2,00 мин, $(M+H)^+$=507 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) смесь ротамеров δ 7,25-7,14 (м, 3Н), 7,09-7,00 (м, 3Н), 6,76-6,69 (м, 2Н), 6,47-6,08 (м, 1Н), 4,18-3,91 (м, 1Н), 3,91-3,76 (м, 2Н), 3,30-3,19 (м, 1Н), 3,04-2,84 (м, 7Н), 2,77 (дт, *J*=16,2, 4,0 Гц, 1Н), 1,48-1,37 (м, 6Н), 0,96 (с, 9Н), 0,17 (с, 6Н).

[694] Стадия 6: Добавляли фторид аммония (0,636 г, 17,17 ммоль) к раствору хинуклидин-4-илметил-(*S*)-1-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)фенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата **131** (1,45 г, 2,86 ммоль) в метаноле (15 мл) и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем удаляли метанол при пониженном давлении и растворяли полученное твердое вещество в хлороформе (200 мл), промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (40 мл) и экстрагировали водный слой хлороформом (3 × 80 мл). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением хинуклидин-4-илметил-(*S*)-1-(4-гидроксифенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата **133** (1,12 г) в виде белого пенистого вещества. Неочищенный продукт использовали в таком виде на следующей стадии.

[695] ЖХМС: 100%, RT=1,62 мин, $(M+H)^+$=393 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) смесь ротамеров δ 7,23-7,11 (м, 3Н), 7,11-7,03 (м, 3Н), 6,68-6,61 (м, 2Н), 6,50-5,95 (м, 1Н), 4,30-3,50 (м, 3Н), 3,50-3,20 (м, 1Н), 3,03-2,75 (м, 8Н), 1,58-1,33 (м, 6Н).

[696] Стадия 7: В атмосфере аргона добавляли комплекс борана и диметилсульфида (2 М, 1,541 мл, 3,08 ммоль) к суспензии хинуклидин-4-илметил-(*S*)-1-(4-гидроксифенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата **133** (1,10 г, 2,80 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (25 мл) при -78 °С. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, после чего добавляли дополнительное количество комплекса борана и диметилсульфида (2 М, 0,210 мл, 0,420 ммоль). Затем оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры и продолжали перемешивание в течение 1,5 часа. Затем добавляли метанол

(0,7 мл) и после быстрого перемешивания удаляли растворители при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 2 до 50% этилацетата в гептане) с получением (хинуклидин-4-илметил-(*S*)-1-(4-гидроксифенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат)тригидробората **134** (0,81 г) в виде белого пенистого вещества.

[697] ЖХМС: 100%, RT=2,08 мин, $(M+H)^+$=405 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) смесь ротамеров δ 7,25-7,15 (м, 3H), 7,10-6,98 (м, 3H), 6,74 (д, *J*=8,2 Гц, 2H), 6,50-6,00 (шс, 1H), 5,07-4,90 (м, 1H), 4,07-3,87 (м, 3H), 3,36-3,24 (м, 1H), 3,05-2,91 (м, 7H), 2,80 (дт, *J*=16,3, 4,2 Гц, 1H), 1,68-1,56 (м, 6H), 1,89-1,17 (шс, 3H, B$H_3$).

[698] Стадия 8: Добавляли карбонат калия (1,123 г, 8,13 ммоль) к раствору 4-(гидроксиметил)фенола (1,03 г, 8,05 ммоль) в ацетоне (17 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 5 минут. Добавляли раствор 3-(2-йодэтокси)проп-1-ина (1,707 г, 8,13 ммоль) в ацетоне (3 мл) и затем перемешивали реакционную смесь при 60 °C в течение 16 часов. Поскольку степень превращения была низкой, добавляли карбонат цезия (2,62 г, 8,05 ммоль) и затем разбавляли реакционную смесь *N, N*-диметилформамидом (5 мл), и перемешивали при 60°C в течение 68 часов. Удаляли растворители при пониженном давлении и суспендировали полученную суспензию в этилацетате (80 мл), и промывали водой (40 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 7% ацетона в дихлорметане) с получением (4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)фенил)метанола **132** (1,38 г) в виде густого желтого маслянистого вещества.

[699] ЖХМС: 99%, RT=1,67 мин, $(M-OH^-)^+$=189 (МС метод В). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,31-7,26 (м, 2H), 6,95-6,88 (м, 2H), 4,62 (д, *J*=5,5 Гц, 2H), 4,28 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 4,18-4,13 (м, 2H), 3,94-3,88 (м, 2H), 2,46 (т, *J*=2,4 Гц, 1H).

[700] Стадия 9: В атмосфере азота при 0°C по каплям, в течение 10 минут добавляли трибромид фосфора (0,598 мл, 6,36 ммоль) к раствору (4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)фенил)метанола (1,25 г, 6,06 ммоль) в дихлорметане (18 мл). Через 10 минут реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 2,5 часа. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), охлаждали до 0°C и по каплям добавляли воду (4 мл) в энергично перемешиваемую реакционную смесь. Затем реакционную смесь разбавляли водой (16 мл) и разделяли слои. Органический слой сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 20% этилацетата в гептане) с получением 1-(бромметил)-4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)бензола **135** (0,68 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

[701] ЖХМС: продукт взаимодействует на колонке: 87%, RT=1,67 мин, $(M-Br^-)^+$=189, 13%, RT=2,08 мин, $(M-Br^-)^+$=189 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,35-7,28 (м, 2H), 6,92-6,84 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 4,27 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 4,18-4,14 (м, 2H), 3,93-

3,87 (м, 2H), 2,46 (т, *J*=2,4 Гц, 1H).

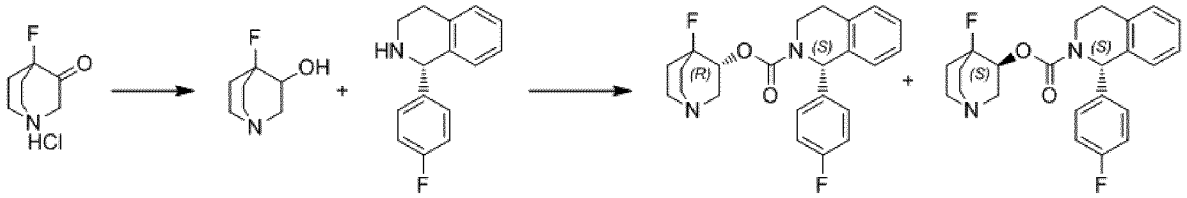
[702] Стадия 10: В атмосфере азота добавляли карбонат цезия (756 мг, 2,321 ммоль) к раствору (хинуклидин-4-илметил-(*S*)-1-(4-гидроксифенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат)тригидробората **134** (786 мг, 1,934 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 18 мл). Полученную суспензию перемешивали в течение 5 минут, после чего добавляли раствор 1-(бромметил)-4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)бензола **135** (572 мг, 2,127 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 2 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов, и во время протекания реакции добавляли дополнительное количество 1-(бромметил)-4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)бензола (25 мг, 0,093 ммоль). Затем удаляли *N, N*-диметилформамид при пониженном давлении и суспендировали полученное аморфное твердое вещество в хлороформе (60 мл), промывали насыщенным солевым раствором (30 мл) и экстрагировали водный слой хлороформом (30 мл). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 50% этилацетата в гептане) с получением (хинуклидин-4-илметил-(*S*)-1-(4-((4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)бензил)окси)фенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат)тригидробората **136** (1,08 г) в виде белого пенистого вещества.

[703] ЖХМС: 98%, RT=2,34 мин, $(M+Na)^+$=617 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) смесь ротамеров δ 7,36-7,29 (м, 2H), 7,25-7,15 (м, 3H), 7,15-7,03 (м, 3H), 6,96-6,90 (м, 2H), 6,90-6,83 (м, 2H), 6,50-6,00 (шс, 1H), 4,95 (с, 2H), 4,27 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 4,19-4,13 (м, 2H), 4,05-3,93 (м, 2H), 3,93-3,86 (м, 3H), 3,30 (м, 1H), 3,11-2,90 (м, 7H), 2,80 (дт, *J*=16,2, 4,0 Гц, 1H), 2,46 (т, *J*=2,4 Гц, 1H), 1,71-1,56 (м, 6H), 1,89-1,20 (шс, 3H, B$H_3$).

[704] Стадия 11: К раствору (хинуклидин-4-илметил-(*S*)-1-(4-((4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)бензил)окси)фенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат)тригидробората **136** (1075 мг, 1,808 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (1 М, 2,71 мл, 2,71 ммоль). После перемешивания раствора в течение 7 минут добавляли насыщенный водный раствор $K_2CO_3$ (10 мл) и энергично перемешивали полученную двухфазную систему в течение 5 минут, после чего разделяли слои. Водный слой экстрагировали хлороформом (2 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 7,5% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) с получением хинуклидин-4-илметил-(*S*)-1-(4-((4-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этокси)бензил)окси)фенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2125***.

[705] ***Соединение 2125:*** ЖХМС: 99%, RT=2,94 мин, $(M+H)^+$=581 (МС метод С). $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,34 (д, *J*=8,3 Гц, 2H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,20-7,15 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 2H), 6,99-6,88 (м, 4H), 6,32-6,04 (шс, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,21 (д, *J*=2,3 Гц, 2H), 4,13-4,08 (м, 2H), 3,90-3,80 (м, 1H), 3,79-3,72 (м, 3H), 3,72-3,64 (м, 1H), 3,47 (т, *J*=2,3 Гц, 1H), 3,39-3,21 (м, 1H), 2,93-2,76 (м, 2H), 2,76-2,63 (м, 6H), 1,38-1,19 (м, 6H).

***Схема 36. Синтез соединения 2126 и соединения 2127***




[706] Стадия 1: Гидроксид натрия (21,0 мг, 0,525 ммоль) добавляли к раствору гидрохлорида 4-фторхинуклидин-3-она **137** (в основном, гидрат, 51,9 мг, 0,263 ммоль) (ссылка: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (2013) 1684-1688) в метаноле (1 мл), затем боргидрид натрия (14,9 мг, 0,394 ммоль). Через 2 часа к смеси добавляли твердый $K_2CO_3$, затем хлороформ (6 мл) и несколько капель воды. Встряхивали смесь, добавляли $Na_2SO_4$, фильтровали смесь с получением мутного фильтрата. Добавляли дополнительное количество $K_2CO_3$ и $Na_2SO_4$ и после перемешивания в течение 5 часов фильтровали смесь и подкисляли фильтрат раствором HCl в диэтиловом эфире (1 М) до pH около 2. Концентрировали смесь с получением бесцветного твердого вещества. Его растворяли в метаноле, переносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Затем элюировали колонку метанольным раствором аммиака (1 М). Основную фракцию концентрировали, выпаривали совместно с хлороформом-*d* (4 мл) и гептаном (2×4 мл) с получением 4-фторхинуклидин-3-ола **138** в виде бесцветного твердого вещества (31 мг). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,90 ((ддт, *J*=10,6, 8,4, 2,3 Гц, 1H), 3,24 (ддд, *J*=14,3, 8,5, 2,6 Гц, 1H), 3,13-2,89 (м, 4H), 2,78 ((ддт, *J*=14,4, 5,2, 2,5 Гц, 1H), 2,24 (дтт, *J*=15,4, 8,0, 3,9 Гц, 1H), 1,85 (дтд, *J*=12,1, 9,4, 5,0 Гц, 1H), 1,72-1,47 (м, 2H), OH не виден.

[707] Стадия 2: К раствору 4-фторхинуклидин-3-ола **138** (31 мг, 0,214 ммоль) в сухом пиридине (1 мл) добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (43,0 мг, 0,214 ммоль). После перемешивания в течение ночи добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (43,0 мг, 0,214 ммоль). Образовался гелеобразный осадок. Добавляли сухой пиридин (1 мл). Затем добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (72,8 мг, 0,320 ммоль), затем диизопропилэтиламин (0,112 мл, 0,641 ммоль). После перемешивания в течение 3 дней разбавляли смесь хлороформом (10 мл) и промывали полунасыщенным водным раствором $K_2CO_3$ (4 мл). Разделяли слои на разделителе фаз и концентрировали органический слой. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе), затем кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 10% A, t=2 мин 10% A, t=17 мин 50% A; t=18 мин 100% A; t=23 мин 100%; обнаружение: 210/254/280 нм) с получением твердого вещества. Твердое вещество растворяли в метаноле и переносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом. Затем элюировали колонку метанольным раствором аммиака (1 М). Основную фракцию концентрировали и лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением 4-фторхинуклидин-3-ил-(1*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата в виде бесцветного твердого вещества. Разделяли диастереомеры с помощью препаративной хиральной СЖХ. Пик 1 обессоливали на колонке SCX-2 (1 г) и лиофилизировали из смеси

ацетонитрил/вода с получением (*R*)-4-фторхинуклидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2126***.

[708] ***Соединение 2126***: ЖХМС: 100%, RT=3,453 мин. $(M+H)^+$=399 (МС метод D).

[709] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): смесь ротамеров δ 7,25-7,15 (м, 5H), 7,04 (д, *J*=7,4 Гц, 1H), 6,96 (т, *J*=8,7 Гц, 2H), 6,53-6,19 (м, 1H), 5,03-4,86 (м, 1H), 4,25-3,93 (м, 1H), 3,53-3,36 (м, 1H), 3,35-3,13 (м, 1H), 3,13-2,95 (м, 5H), 2,94-2,72 (м, 2H), 2,34-2,08 (м, 1H), 1,99-1,47 (м, 3H).

[710] Хиральная СЖХ: 100%, RT=2,821 мин. (МС метод F).

[711] Пик 2 обессоливали на колонке SCX-2 (1 г) и лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением 6,7 мг (*S*)-4-фторхинуклидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2127*** в виде бесцветного аморфного порошка.

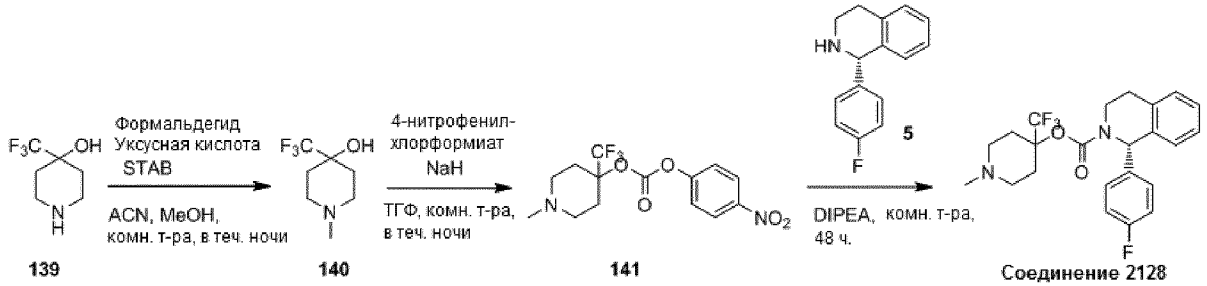
[712] ***Соединение 2127***: ЖХМС: 100%, RT=3,451 мин. $(M+H)^+$=399 (МС метод D).

[713] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*): смесь ротамеров δ 7,26-7,14 (м, 5H), 7,10-7,04 (м, 1H), 7,04-6,90 (м, 2H), 6,51-6,10 (м, 1H), 5,02-4,85 (м, 1H), 4,20-3,85 (м, 1H), 3,53-3,27 (м, 2H), 3,18-2,67 (м, 7H), 2,30-2,06 (м, 1H), 2,00-1,42 (м, 3H).

[714] Хиральная СЖХ: 95,3% RT=3,138 мин. (МС метод F).

[715] Абсолютная стереохимия двух изомеров основана на использовании THIQ 5 с известной стереохимией и на сравнении порядка хроматографического элюирования с нефторированными аналогами, и она соответствует относительной биологической активности.

***Схема 37. Синтез соединения 2128***



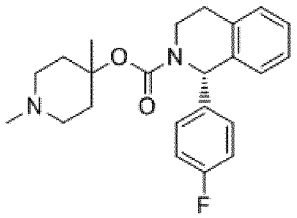

[716] Стадия 1: К раствору 4-(трифторметил)пиперидин-4-ола **139** (0,25 г, 1,478 ммоль) в смеси ацетонитрила (10 мл) и метанола (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,213 мл, 3,70 ммоль), затем формальдегид (раствор 37% мас. в воде, 1,111 мл, 14,78 ммоль). После перемешивания в течение ночи одной порцией добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,783 г, 3,70 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) с получением 1-метил-4-(трифторметил)пиперидин-4-ола **140** (0,23 г) в виде белого твердого вещества. ГХМС1 (МС метод A20): 100%, RT=1,42 мин, $(M)^+$=183,1. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 2,81-2,69 (м, 2H), 2,34-2,23 (м, 5H), 2,17-1,88 (м, 1H), 1,97 (тд, *J*=13,3, 4,7 Гц, 2H), 1,70 (дк, *J*=14,2, 2,9 Гц, 2H).

[717] Стадия 2: К раствору 1-метил-4-(трифторметил)пиперидин-4-ола **140** (0,05 г, 0,273 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,013 г, 0,325 ммоль) в атмосфере азота. После перемешивания в течение 30 минут добавляли 4-нитрофенилхлорформиат (0,055 г, 0,273 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (0,093 г, 0,409 ммоль), затем *N, N*-диизопропилэтиламин (0,143 мл, 0,819 ммоль). Через 48 часов реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, охлаждали до 0 °C и гасили водой. Разделяли слои и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали основной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% B, t=1 мин 5% B, t=2 мин 30% B; t=17 мин 70% B; t=18 мин 100% B; t=23 мин 100% B; обнаружение: 220 нм) и объединяли фракции, содержащие продукт, и лиофилизировали с получением 1-метил-4-(трифторметил)пиперидин-4-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2128***.

[718] ***Соединение 2128:*** ЖХМС: 99,2%, RT=2,78 мин, $(M+H)^+$=437 (МС метод C).

[719] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) смесь ротамеров δ 7,20 (м, 5H), 7,11-7,04 (м, 1H), 6,97 (т, *J*=8,3 Гц, 2H), 6,46-6,16 (м, 1H), 4,06-3,94 (м, 1H), 3,38-3,24 (м, 1H), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,84-2,53 (м, 5H), 2,34-2,05 (м, 4,6H), 2,01-1,75 (м, 2,4H).

[720] Следующее соединение получали аналогично, исходя из 1,4-диметилпиперидин-4-ола:

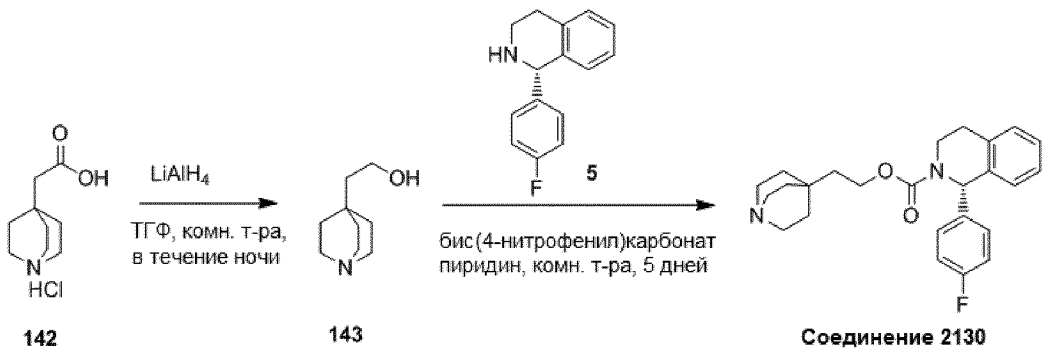



Соединение 2129

[721] ***Соединение 2129:*** ЖХМС: 97,5%, RT=2,63 мин, $(M+H)^+$=383 (МС метод C).

[722] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*+$D_2O$) смесь ротамеров δ 7,25-7,14 (м, 5H), 7,07 (д, *J*=7,1 Гц, 1H), 6,96 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,50-6,13 (м, 1H), 4,10-3,91 (м, 1H), 3,32-3,17 (м, 1H), 3,04-2,91 (м, 1H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,65-2,41 (м, 2H), 2,37-2,08 (м, 7H), 1,81-1,64 (м, 2H), 1,53 (с, 3H).

***Схема 38. Синтез соединения 2130***



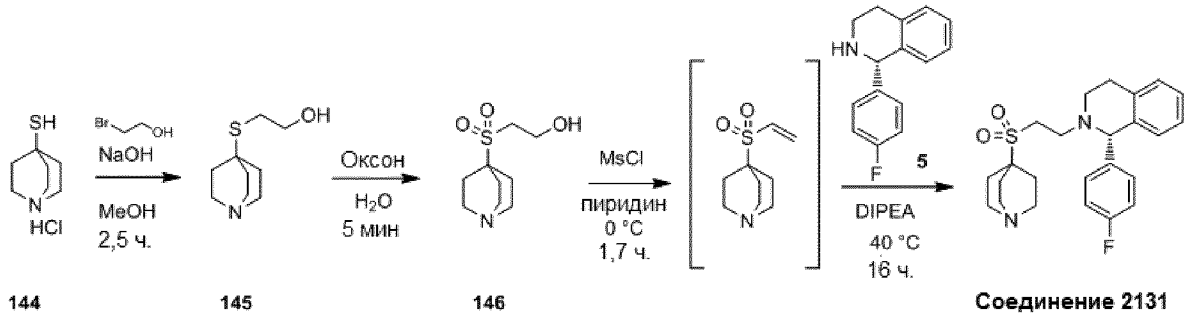

[723] Стадия 1: К гидрохлориду 2-(хинуклидин-4-ил)уксусной кислоты **142** (60,8 мг, 0,295 ммоль) добавляли 7 М раствор аммиака в метаноле. Раствор концентрировали при пониженном давлении и растворяли остаток в тетрагидрофуране (1 мл). В атмосфере аргона добавляли раствор $LiAlH_4$ в ТГФ (0,185 мл, 0,443 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре и гасили водой. Водную смесь 3 раза экстрагировали хлороформом и сушили органические слои над $Na_2SO_4$, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 2-(хинуклидин-4-ил)этан-1-ола **143** (69 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали как есть. ЖХМС: УФ-неактивный, RT=0,18 мин, $(M+H)^+$=156 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,78-3,65 (м, 2H), 2,96-2,82 (м, 6H), 1,50-1,35 (м, 8H).

[724] Стадия 2: В атмосфере азота добавляли бис(п-нитрофенил)карбонат (90 мг, 0,295 ммоль) к раствору 2-(хинуклидин-4-ил)этан-1-ола **143** (45,8 мг, 0,295 ммоль) в пиридине (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов. Добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (67,0 мг, 0,295 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 24 часов, после чего концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [диоксид кремния, гептан/EtOAc (80-100%), затем хлороформ/7 М метанольный раствор аммиака (10%)] с получением 2-(хинуклидин-4-ил)этил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2130***, после лиофилизации.

[725] ***Соединение 2130:*** ЖХМС: 96%, RT=2,82 мин, $(M+H)^+$=409 (МС метод С).

[726] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) смесь ротамеров δ 7,25-7,11 (м, 5H), 7,06-6,91 (м, 3H), 6,50-6,12 (м, 1H), 4,27-3,89 (м, 3H), 3,21 (ддд, *J*=13,2, 10,8, 4,4 Гц, 1H), 3,09-2,82 (м, 7H), 2,76 (дт, *J*=16,2, 4,0 Гц, 1H), 1,60-1,48 (м, 2H), 1,45-1,35 (м, 6H).

***Схема 39. Синтез соединения 2131***




[727] Стадия 1: Добавляли гидрохлорид хинуклидин-4-тиола **144** (200 мг, 1,113

ммоль) к раствору гидроксида натрия (98 мг, 2,45 ммоль) в метаноле (3 мл), затем 2-бромэтанол (0,079 мл, 1,113 ммоль). Через 2,5 часа добавляли несколько капель воды, хлороформ и твердый $NaHCO_3$ и перемешивали смесь в течение 15 минут. Затем добавляли $Na_2SO_4$. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 20% (3,5 М $NH_3$ в метаноле) в хлороформе) с получением 2-(хинуклидин-4-илтио)этан-1-ола **145** (143 мг) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС: 100%, RT=0,431 мин. $(M+H)^+$=188 (МС метод В). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,72 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 3,04-2,90 (м, 6H), 2,78 (т, *J*=6,2 Гц, 2H), 1,83-1,65 (м, 7H).

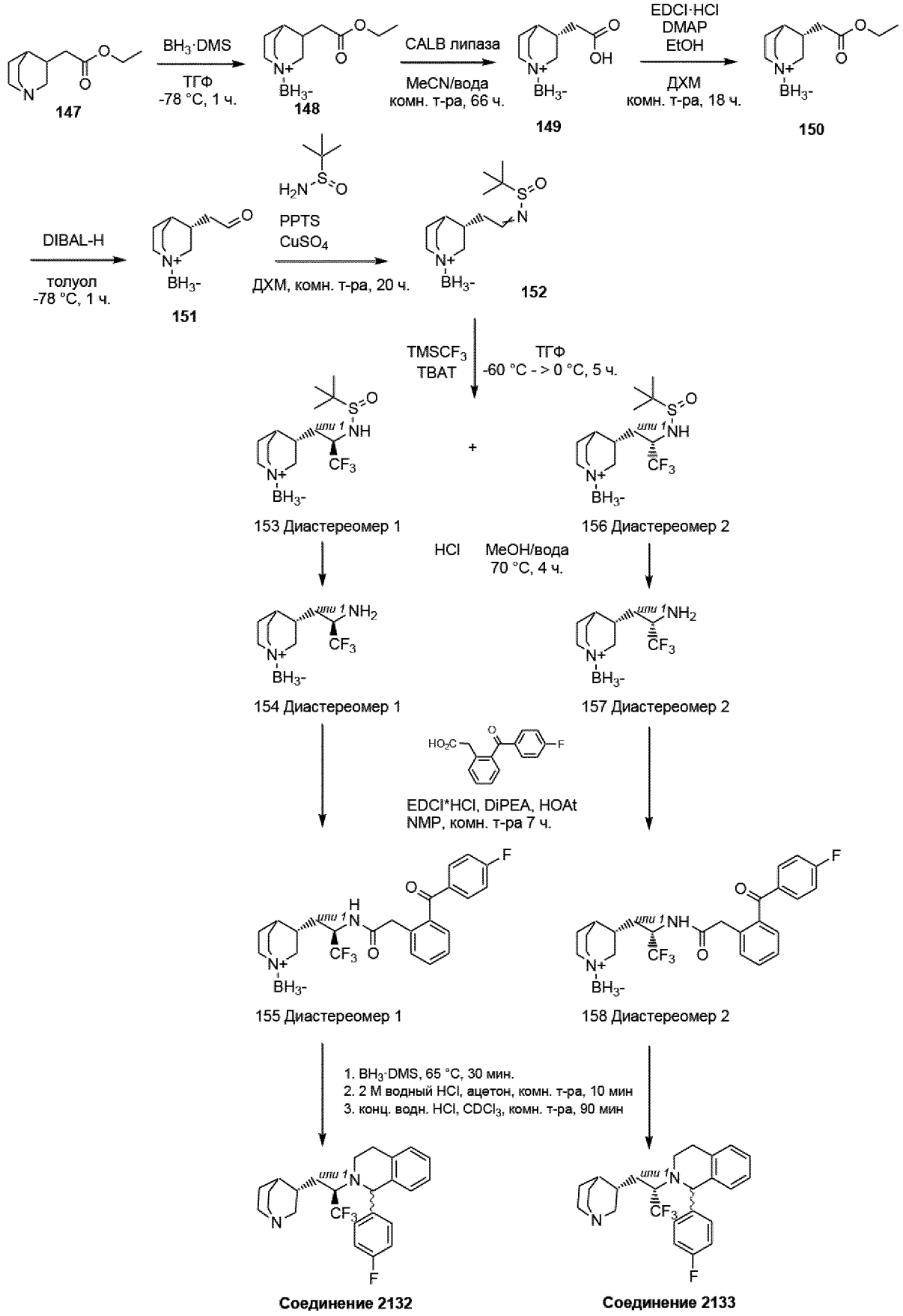
[728] Стадия 2: При 0°C по каплям добавляли раствор оксона (939 мг, 1,527 ммоль) в воде (10 мл) к раствору 2-(хинуклидин-4-илтио)этан-1-ола **145** (143 мг, 0,763 ммоль) в воде (15 мл) за 5 минут. После перемешивания в течение 5 минут добавляли диметилсульфоксид (0,108 мл, 1,527 ммоль), затем $K_2CO_3$ (317 мг, 2,290 ммоль). Переносили смесь на колонку с ионообменной смолой (Dowex X50W8, 200-400 меш, 20 мл) и элюировали колонку водой до нейтральной реакции. Затем элюировали колонку водным раствором $NH_4OH$ (1 М). Основные элюаты (250 мл) объединяли и концентрировали до около 200 мл и лиофилизировали с получением 2-(хинуклидин-4-илсульфонил)этан-1-ола **146** в виде смеси около 1:2 с 4-((2-гидроксиэтил)сульфонил)хинуклидин-1-оксида (140 мг, чистота ~30%) в виде белого порошка. $^1$H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 4,07-3,98 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 2,97-2,87 (м, 6H), 1,92-1,84 (м, 6H).

[729] Стадия 3: При 0°C добавляли мезилхлорид (0,061 мл, 0,787 ммоль) к суспензии 2-(хинуклидин-4-илсульфонил)этан-1-ола **146** (смесь около 1:2 с 4-((2-гидроксиэтил)сульфонил)хинуклидин-1-оксидом, 115 мг, чистота ~30%, 0,157 ммоль) в сухом пиридине (4 мл). После перемешивания гетерогенной смеси в течение 1,75 часа добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (179 мг, 0,787 ммоль) и оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры. Затем добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,183 мл, 1,049 ммоль) и перемешивали смесь при 40°C в течение 16 часов. После охлаждения до комнатной температуры разбавляли смесь хлороформом (20 мл) и экстрагировали ледяным полунасыщенным водным раствором $K_2CO_3$. Водный слой экстрагировали хлороформом (2×5 мл) и концентрировали объединенные органические слои. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М $NH_3$ в метаноле) в хлороформе0, затем основной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 20% A, t=2 мин 20% A, t=20 мин 60% A; t=21 мин 100% A; t=26 мин 100%; обнаружение: 210/254 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением (*S*)-4-((2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этил)сульфонил)хинуклидина, ***соединения 2131***.

[730] ***Соединение 2131:*** ЖХМС: 99%, RT=2,25 мин, $(M+H)^+$=429 (МС метод С).

[731] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,29-7,21 (м, 2H), 7,16-7,09 (м, 2H), 7,06-6,98 (м, 3H), 6,66 (д, *J*=7,8 Гц, 1H), 4,62 (с, 1H), 3,19-2,71 (м, 14H), 1,82-1,69 (м, 6H).

***Схема 40. Синтез соединения 2132 и соединения 2133***


147
BH3·DMS
ТГФ
-78 °C, 1 ч.
148
CALB липаза
MeCN/вода
комн. т-ра, 66 ч.
149
EDCI·HCl
DMAP
EtOH
ДХМ
комн. т-ра, 18 ч.
150
DIBAL-H
толуол
-78 °C, 1 ч.
151
PPTS
CuSO4
ДХМ, комн. т-ра, 20 ч.
152
TMSCF3
TBAT
ТГФ
-60 °C - > 0 °C, 5 ч.
153 Диастереомер 1
156 Диастереомер 2
HCl
MeOH/вода
70 °C, 4 ч.
154 Диастереомер 1
157 Диастереомер 2
EDCI*HCl, DiPEA, HOAt
NMP, комн. т-ра 7 ч.
155 Диастереомер 1
158 Диастереомер 2
1. BH3·DMS, 65 °C, 30 мин.
2. 2 М водный HCl, ацетон, комн. т-ра, 10 мин
3. конц. водн. HCl, CDCl3, комн. т-ра, 90 мин
Соединение 2132
Соединение 2133

[732] Стадия 1: В атмосфере азота растворяли этил-2-(хинуклидин-3-ил)ацетат **147** (28,6 г, 145 ммоль) в тетрагидрофуране (270 мл) и охлаждали до -78 °C. Медленно добавляли комплекс борана и диметилсульфида (2 М в тетрагидрофуране, 72,5 мл, 145 ммоль) и перемешивали смесь при -78°C в течение 1 часа. Затем гасили смесь этанолом (50,8 мл, 870 ммоль) при -78°C и оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Разделяли реакционную смесь между водой (750 мл) и этилацетатом (750 мл) и разделяли фазы. Водную фазу еще раз экстрагировали этилацетатом (750 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (2 × 500 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 доо 50% этилацетата в гептане) с получением (3-(2-этокси-2-оксоэтил)хинуклидин-1-ий-1-ил)тригидробората **148** (27,56 г) в виде бесцветного маслянистого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,14 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,34-3,23 (м, 1H), 3,08-2,89 (м, 4H), 2,61-2,49 (м, 1H), 2,47-2,31 (м, 3H), 1,90-1,77 (м, 4H), 1,72-1,57 (м, 1H), 1,27 (т, *J*=7,1 Гц, 3H), 1,75-1,00 (шс, 3H, B$H_3$).

[733] Стадия 2: (3-(2-этокси-2-оксоэтил)хинуклидин-1-ий-1-ил)тригидроборат **148** (22,8 г, 108 ммоль) растворяли в смеси ацетонитрила (150 мл) и раствора двухосновного фосфата калия (28,2 г, 162 ммоль) и одноосновного фосфата калия (22,05 г, 162 ммоль) в воде (300 мл). Добавляли липазу B из *Candida antarctica* (Novozym 435, иммобилизованный на акриловой смоле, 2,3 г) и встряхивали смесь при комнатной температуре в течение 66 часов. Фильтровали смесь. Разбавляли фильтрат полунасыщенным раствором $NaHCO_3$ (300 мл) и промывали этилацетатом (3 × 200 мл). Водный слой осторожно подкисляли 2 М водным раствором HCl (~125 мл) до pH ~4 и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты из кислотного водного слоя сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-(3-(карбоксиметил)хинуклидин-1-ий-1-ил)тригидробората **149** (7,80 г) в виде прозрачного сиропообразного вещества, которое кристаллизовалось при стоянии в белое твердое вещество. $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*6) δ 12,18 (с, 1H), 3,15-3,05 (м, 1H), 2,91-2,74 (м, 4H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,37-2,28 (м, 1H), 2,25-2,13 (м, 1H), 1,84-1,64 (м, 4H), 1,59-1,43 (м, 1H), 1,7-1,0 (шс, 3H, B$H_3$).

[734] Определение хиральной чистоты: (*S*)-(3-(карбоксиметил)хинуклидин-1-ий-1-ил)тригидроборат (50 мг, 0,273 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламин (0,052 мл, 0,300 ммоль) и гексафторфосфат (1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (104 мг, 0,273 ммоль) растворяли в *N, N*-диметилформамиде (1 мл). Добавляли анилин (0,025 мл, 0,273 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Разделяли смесь между этилацетатом (5 мл) и водным раствором HCl (0,5 М, 5 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении с получением (*S*)-(*N*-фенил-2-(хинуклидин-3-ил)ацетамид)тригидробората. Хиральная ЖХ: 98%, RT=10,31 мин (МС метод I).

[735] Стадия 3: Гидрохлорид *N*-этил-*N'*-(3-диметиламинопропил)карбодиимида

(3,46 г, 18,0 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,200 г, 1,64 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-(3-(карбоксиметил)хинуклидин-1-ий-1-ил)тригидробората **149** (3,00 г, 16,4 ммоль) в этаноле (2,5 мл, 42,8 ммоль) и дихлорметане (50 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь промывали водой (20 мл) и насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 5 до 50% этилацетата в гептане) с получением (этил-(*S*)-2-(хинуклидин-3-ил)ацетат)тригидробората **150** (2,83 г) в виде бесцветного маслянистого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,14 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,36-3,24 (м, 1H), 3,09-2,91 (м, 4H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,44-2,31 (м, 3H), 1,93-1,76 (м, 4H), 1,71-1,60 (м, 1H), 1,27 (т, *J*=7,2 Гц, 3H), 1,75-1,00 (шс, 3H, B$H_3$).

[736] Стадия 4: Раствор (этил-(*S*)-2-(хинуклидин-3-ил)ацетат)тригидробората **150** (2,83 г, 13,4 ммоль) в толуоле (50 мл) охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. По каплям добавляли диизобутилалюминийгидрид (1 М в гексанах) (17,40 мл, 17,40 ммоль) и перемешивали смесь в течение 1 часа. Добавляли метанол (7,5 мл) при -78 °C, затем воду (7,5 мл). Оставляли смесь нагреваться до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (*S*)-(2-(хинуклидин-3-ил)ацетальдегид)тригидробората **151** (2,32 г, 93% (мас./мас.), 12,9 ммоль) в виде прозрачного маслянистого вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,81-9,73 (м, 1H), 3,40-3,29 (м, 1H), 3,11-2,88 (м, 5H), 2,71-2,54 (м, 2H), 2,53-2,39 (м, 2H), 1,90-1,03 (м, 7H).

[737] Стадия 5: Смесь (*S*)-(2-(хинуклидин-3-ил)ацетальдегид)тригидробората **151** (1,01 г, 5,62 ммоль), 2-метил-2-пропансульфинамида (0,818 г, 6,75 ммоль), сульфата меди (II) (1,795 г, 11,25 ммоль) и п-толуолсульфоната пиридиния (0,141 г, 0,562 ммоль) в дихлорметане (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 10 до 70% этилацетата в гептане) с получением (2-метил-*N*-(2-((*S*)-хинуклидин-3-ил)этилиден)пропан-2-сульфинамид)тригидробората **152** (483 мг) в виде бесцветного сиропообразного вещества. ЖХМС: 99%, RT=1,87 мин, $(M-H)^-$=269 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,11-7,97 (м, 1H), 3,37-3,27 (м, 1H), 3,06-2,94 (м, 4H), 2,67-2,61 (м, 2H), 2,61-2,52 (м, 1H), 2,47-2,29 (м, 1H), 1,95-1,74 (м, 4H), 1,72-1,62 (м, 1H), 1,23-1,16 (м, 9H), 1,75-1,00 (шс, 3H, B$H_3$).

[738] Стадия 6: Раствор (2-метил-*N*-(2-((*S*)-хинуклидин-3-ил)этилиден)пропан-2-сульфинамид)тригидробората **152** (1,05 г, 3,89 ммоль) и дифтортрифенилсиликат тетрабутиламмония (2,31 г, 4,27 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) охлаждали до -60°C в атмосфере аргона. К полученной белой суспензии добавляли (трифторметил)триметилсилан (0,864 мл, 5,44 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) и перемешивали смесь при -60°C в течение 15 минут и при 0 °C в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество дифтортрифенилсиликата тетрабутиламмония (1,15 г, 2,14

ммоль) и снова охлаждали смесь до -60 °C. Добавляли дополнительное количество (трифторметил)триметилсилана (0,432 мл, 2,72 ммоль) и перемешивали смесь при 0°C еще 2 часа. При 0°C добавляли насыщенный водный раствор $NH_4Cl$ (25 мл), затем воду (20 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенный органический слой сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 10 до 80% этилацетата в гептане). Первый элюированный диастереомер (ТСХ (гептан:этилацетат=3:1): $R_f$=0,6) получали в виде бесцветного сиропообразного вещества, которое дополнительно очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 2,5% метанола в дихлорметан) с последующей кристаллизацией из смеси диэтиловый эфир/пентан с получением (2-метил-*N*-(1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)пропан-2-сульфинамид)тригидробората (**153, диастереомер 1**, 110 мг) в виде белого кристаллического вещества. Второй элюированный диастереомер (ТСХ (гептан:этилацетат=3:1): $R_f$=0,3) получали в виде белого твердого вещества и дополнительно очищали кристаллизацией из этилацетата и гептана с каплей метанола с получением (2-метил-*N*-(1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)пропан-2-сульфинамид)тригидробората (**156, диастереомер 2**, 175 мг) в виде кристаллического белого вещества.

[739] **153, Диастереомер 1:** $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 3,74-3,58 (м, 1H), 3,34-3,21 (м, 1H), 3,12 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,09-2,93 (м, 4H), 2,52-2,45 (м, 1H), 2,39-2,25 (м, 1H), 2,01-1,65 (м, 6H), 1,57 (шс, 3H, B$\underline{H}_3$), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,25 (с, 9H).

[740] **156, Диастереомер 2:** ЖХМС: УФ-неактивный, RT=2,00 мин, $(M-H)^-$=339 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 3,64-3,48 (м, 1H), 3,44-3,27 (м, 1H), 3,09 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 3,06-2,93 (м, 4H), 2,50 (дд, *J*=13,3, 6,9 Гц, 1H), 2,40-2,28 (м, 1H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 4H), 1,75-1,64 (м, 1H), 1,59 (дд, *J*=10,8, 3,9 Гц, 1H), 1,9-1,1 (шс, 3H, B$\underline{H}_3$), 1,25 (с, 9H).

[741] Стадия 7a (**154, диастереомер 1**): К раствору (2-метил-*N*-(1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)пропан-2-сульфинамид)тригидробората (**153, диастереомер 1**, 50 мг, 0,147 ммоль) в метаноле (1,5 мл) добавляли водный раствор HCl (2 M, 1 мл, 2,00 ммоль) и нагревали полученную смесь при 70°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением одного диастереомера 1,1,1-трифтор-3-((S)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-амина дигидрохлорида (**154, диастереомер 1**, 50 мг, 85% (мас./мас.), 0,144 ммоль) в виде бесцветного сиропообразного вещества. $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ 4,34-4,21 (м, 1H), 3,61 (ддд, *J*=12,7, 10,2, 2,5 Гц, 1H), 3,43-3,24 (м, 4H), 3,01 (ддд, *J*=12,9, 7,2, 2,2 Гц, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,13-2,08 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 3H), 2,00-1,94 (м, 1H), 1,94-1,81 (м, 1H).

[742] Стадия 7b (**157, диастереомер 2**): дигидрохлорид 1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-амина (**157, диастереомер 2**, 175 мг, 90% (мас./мас.), 0,512 ммоль), в виде одного диастереоизомера, получали в соответствии со способом получения 1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-амина дигидрохлорида (**154,**

**диастереомер 1**), исходя из (2-метил-*N*-(1,1,1-трифтор-3-((S)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)пропан-2-сульфинамид)тригидробората (**157, диастереомер 2**, 175 мг, 0,514 ммоль). $^1$H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*4) δ 4,31-4,19 (м, 1H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,42-3,22 (м, 4H), 2,97 (ддд, *J*=12,8, 7,2, 2,3 Гц, 1H), 2,47-2,33 (м, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H), 2,13-1,95 (м, 5H), 1,95-1,83 (м, 1H).

[743] Стадия 8a (**155, диастереомер 1**): дигидрохлорид 1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-амина (**154, диастереомер 1**, 50 мг, 85% (мас./мас.), 0,144 ммоль) растворяли в *N, N*-диметилформамиде (2 мл). Добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,075 мл, 0,432 ммоль), затем 2-(2-(4-фторбензоил)фенил)уксусную кислоту (44,6 мг, 0,173 ммоль), гидрохлорид *N*-этил-*N'*-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (33,1 мг, 0,173 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (2,00 мг, 0,014 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли смесь полунасыщенным водным раствором $K_2CO_3$ (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) с получением одного диастереомера 2-(2-(4-фторбензоил)фенил)-*N*-(1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)ацетамида (**155, диастереомер 1**, 33 мг) в виде сиропообразного вещества. ЖХМС: 99%, RT=1,61 мин, $(M+H)^+$=463 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,93-7,84 (м, 2H), 7,77 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,62 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,58-7,48 (м, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,22-7,13 (м, 2H), 4,59-4,40 (м, 1H), 3,69-3,54 (м, 2H), 2,76-2,64 (м, 4H), 2,55-2,43 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H), 1,89-1,77 (м, 1H), 1,56-1,40 (м, 4H), 1,40-1,27 (м, 1H), 1,23-1,12 (м, 1H), 1,10-0,98 (м, 1H).

[744] Стадия 8b (**158, диастереомер 2**): Один диастереомер 2-(2-(4-фторбензоил)фенил)-*N*-(1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)ацетамида (**158, диастереомер 2**, 47 мг), в виде густого сиропообразного вещества, получали в соответствии со способом получения 2-(2-(4-фторбензоил)фенил)-*N*-(1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)ацетамида (**155, диастереомер 1**), исходя из дигидрохлорида 1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-амина (**157, диастереомер 2**, 175 мг, 90% (мас./мас.), 0,512 ммоль).

[745] ЖХМС: 99%, RT=1,64 мин, $(M+H)^+$=463 (МС метод А). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,93-7,85 (м, 2H), 7,75 (д, *J*=9,7 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=7,7 Гц, 1H), 7,58-7,51 (м, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,23-7,13 (м, 2H), 4,55-4,37 (м, 1H), 3,69-3,54 (м, 2H), 2,86-2,74 (м, 1H), 2,74-2,63 (м, 3H), 2,53-2,38 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,54-1,43 (м, 2H), 1,42-1,35 (м, 1H), 1,31-1,06 (м, 4H).

[746] Стадия 9a: К раствору 2-(2-(4-фторбензоил)фенил)-*N*-(1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)ацетамида (**155, диастереомер 1**, 33 мг, 0,071 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (2 М в тетрагидрофуране, 0,200 мл, 0,400 ммоль), после чего нагревали смесь при 65 °C. Через 1

час добавляли дополнлительное количество комплекса борана с диметилсульфидом (2 М в тетрагидрофуране, 0,250 мл, 0,500 ммоль) и продолжали нагревание в течение 2 часов. Добавляли метанол (5 мл) и концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетоне (2 мл), добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (2 М, 1,5 мл, 3,00 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 минут. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток растворяли в хлороформе-*d* (2 мл) и добавляли концентрированный водный раствор хлористоводородной кислоты (2 мл, 21,07 ммоль), после чего энергично перемешивали смесь в течение 2 часов. Разбавляли смесь хлороформом-*d* (15 мл) и осторожно подщелачивали насыщенным водным раствором $K_2CO_3$ (15 мл). Разделяли слои на разделителе фаз и концентрировали органический слой при пониженном давлении. Очищали остаток кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A, t=2 мин 10% A; t=17 мин 55% A; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% A; обнаружение: 210/254 нм) с получением (3*S*)-3-(3,3,3-трифтор-2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)пропил)хинуклидина (***соединение 2132*** ($CF_3$-<u>C</u>H-(NR)-($CH_2$-(*S*)-хинуклидиновый стереоцентр является абсолютным, неизвестным)), 3,2 мг) в виде белого аморфного твердого вещества после лиофилизации.

[747] ***Соединение 2132:*** ЖХМС: 98%, RT=2,85 мин, $(M+H)^+$=433 (МС метод С). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) в виде 1:1 смеси диастереомеров δ 7,35-7,18 (м, 3H), 7,16-7,05 (м, 2H), 7,04-6,96 (м, 3H), 6,65 (д, *J*=7,9 Гц, 0,5H), 6,56 (д, *J*=7,9 Гц, 0,5H), 5,26 (с, 0,5H), 4,94 (с, 0,5H), 3,45-2,97 (м, 4H), 2,97-2,70 (м, 6H), 2,39-2,22 (м, 1H), 1,95-1,36 (м, 7H).

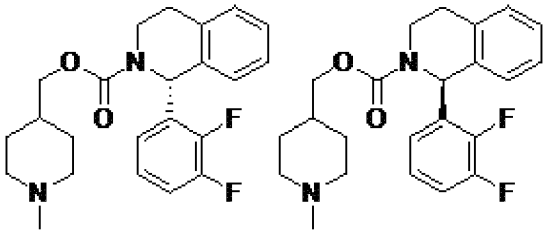
[748] Стадия 9b: К раствору 2-(2-(4-фторбензоил)фенил)-*N*-(1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)ацетамида (**158, диастереомер 2**, 43 мг, 0,093 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (2 М в тетрагидрофуране, 0,250 мл, 0,500 ммоль). Нагревали смесь при 65°C в течение 30 минут. Реакционную смесь гасили метанолом (1 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетоне (2 мл), добавляли водный раствор хлористоводородной кислоты (2 М, 0,250 мл, 0,500 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 минут. Концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% (7 М метанольного раствора аммиака) в хлороформе) с получением (4-фторфенил)(2-(2-((1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)этил)фенил)метанола (**158a, диастереомер 2**, 22 мг, 50% (мас./мас.), 0,024 ммоль) в виде сиропообразного вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии. ЖХМС: 60%, RT=1,65 мин, $(M+H)^+$=451 (МС метод А). Добавляли концентрированный водный раствор хлористоводородной кислоты (0,7 мл, 7,37 ммоль) к раствору (4-фторфенил)(2-(2-((1,1,1-трифтор-3-((*S*)-хинуклидин-3-ил)пропан-2-ил)амино)этил)фенил)метанола (**158a, диастереомер 2**, 16 мг, 50% (мас./мас.), 0,018 ммоль) в хлороформе (0,7 мл). Полученную двухфазную систему энергично перемешивали в течение 90 минут. Разбавляли смесь хлороформом (10 мл) и подщелачивали полунасыщенным раствором $K_2CO_3$ (10 мл). Разделяли слои на фильтре для разделения фаз и концентрировали органический слой при

пониженном давлении. Очищали смесь кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A, t=2 мин 10% A; t=17 мин 55% A; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% A; обнаружение: 210/254 нм). Фракцию, содержащую продукт, лиофилизировали с получением (3*S*)-3-(3,3,3-трифтор-2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)пропил)хинуклидина (***соединение 2133*** ($CF_3$-<u>C</u>H-(NR)-($CH_2$-(*S*)-хинуклидиновый стереоцентр является абсолютным, неизвестным)), 1,0 мг) в виде белого аморфного вещества.

[749] ***Соединение 2133:*** ЖХМС: 96%, RT=2,83 мин, $(M+H)^+$=433 (МС метод С).

[750] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) в виде 5:3 смеси диастереомеров, δ 7,33-7,17 (м, 3H), 7,16-7,05 (м, 2H), 7,04-6,94 (м, 3H), 6,64 (д, *J*=7,8 Гц, 0,37H), 6,58 (д, *J*=7,8 Гц, 0,63H), 5,25 (с, 0,63H), 4,93 (с, 0,37H), 3,38-3,28 (м, 1H), 3,26-2,51 (м, 8H), 2,37-2,30 (м, 0,37H), 2,29-2,18 (м, 0,63H), 1,93-1,39 (м, 8H).

[751] Все следующие соединения получали общим способом GP-4 (*соединения 2134-2143*):



***Соединение 2134*** и ***соединение 2135***

[752] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% аммиака в метаноле, на колонке ENAntioPak® AS (4,6×100 мм, 5 мкм) с получением ***соединения 2134*** (время удерживания 2,2 мин) и ***соединения 2135*** (время удерживания 2,92 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[753] ***Соединение 2134*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 401; время удерживания 1,831 мин. Хроматографический метод С

[754] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,13 (м, 3H), 7,11-6,99 (м, 2H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,28-4,05 (м, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,94 (с, 1H), 3,50-3,38 (м, 1H), 3,08-2,94(м, 1H), 2,93-2,76 (м, 3H),), 2,26 (с, 3H), 1,96-1,84(м, 2H), 1,75-1,51(м, 3H), 1,42-1,21 (м, 2H).

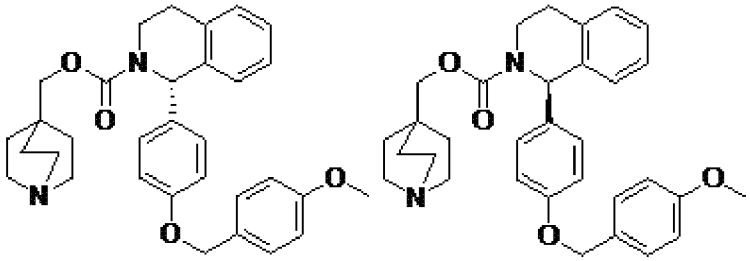
[755] Хиральная СЖХ: EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 2,2 мин).

[756] ***Соединение 2135*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=401; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,421 мин. Хроматографический метод Е

[757] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,13 (м, 3H), 7,11-6,99 (м, 2H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 6,48 (с, 1H), 4,28-4,06 (м, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,94 (с, 1H), 3,50-3,39 (м, 1H), 3,08-2,94 (м, 1H), 2,93-2,78 (м, 3H),), 2,26 (с, 3H), 1,96-1,85 (м, 2H), 1,77-1,51(м, 3H),

1,44-1,16 (м, 2H).

[758] Хиральная СЖХ: EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 2,92 мин).



***Соединение 2136*** и ***соединение 2137***

[759] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащим 0,2% аммиака в метаноле, на колонке ENAntioPak® AD (20×250 мм, 10 мкм) с получением ***соединения 2136*** (время удерживания 11,1 мин) и ***соединения 2137*** (время удерживания 8,8 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[760] ***Соединение 2136*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 513, время удерживания 1,544 мин. Хроматографический метод A2

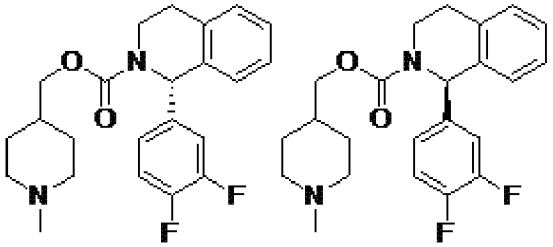
[761] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,32 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 7,24-7,15 (м, 3H), 7,14-7,05 (м, 3H), 6,90 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 6,25 (с, 1H), 4,96 (с, 2H), 4,01-3,90 (м, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,44-3,34 (м, 1H), 3,18-2,98 (м, 6H), 2,94 (ддд, *J*=24,0, 10,0, 6,0 Гц, 1H), 2,88-2,78 (м, 1H), 1,66 (с, 6H).

[762] Хиральная СЖХ: *н*-Гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=10:90 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×250 мм, 5 мкм), время удерживания 23,79 мин).

[763] ***Соединение 2137*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 513; чистота 98% (214 нм); время удерживания 1,545 мин. Хроматографический метод A2

[764] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,34 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 7,25-7,17 (м, 3H), 7,15-7,06 (м, 3H), 6,92 (д, *J*=8,8 Гц, 4H), 6,26 (с, 1H), 4,99 (с, 2H), 3,98 (дт, *J*=10,4, 4,2 Гц, 1H), 3,88 (к, *J*=6,4 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,44-3,34 (м, 1H), 3,00-2,80 (м, 8H), 1,51 (с, 6H).

[765] Хиральная СЖХ: *н*-Гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=10:90 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×250 мм, 5 мкм), время удерживания 33,751 мин.



***Соединение 2138*** и ***соединение 2139***

[766] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя MeOH (0,2% аммиак/метанол) на колонке ENAntioPak® AD (4,6×100 мм, 5 мкм) с получением

***соединения 2138*** (время удерживания=2,31 мин) и ***соединения 2139*** (время удерживания=1,23 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 (1-метилпиперидин-4-ил)метил-1-(3,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата присваивали на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[767] ***Соединение 2138*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 401,2; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,456 мин. Хроматографический метод C

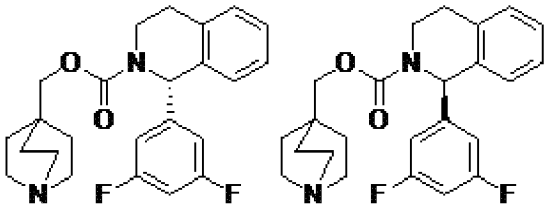
[768] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28-7,23 (м, 3H), 7,10-7,04 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,39-6,23 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 3H), 3,26-3,20 (м, 1H), 2,94 (д, *J*=11,6 Гц, 3H), 2,77 (д, *J*=16 Гц, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,03-1,98 (м, 2H), 1,73 (д, *J*=11,6 Гц, 3H), 1,49-1,43 (м, 2H).

[769] Хиральная СЖХ: EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 1,85 мин).

[770] ***Соединение 2139*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 401,2; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,456 мин. Хроматографический метод C

[771] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28-7,19 (м, 3H), 7,10-7,04 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,39-6,22 (м, 1H), 4,09-4,00 (м, 3H), 3,23-3,18 (м, 1H), 2,88 (д, *J*=11,2 Гц, 3H), 2,77 (д, *J*=16 Гц, 1H), 2,28 (с, 3H), 1,96-1,88 (м, 3H), 1,73-1,70 (м, 3H), 1,44-1,37 (м, 2H).

[772] Хиральная СЖХ: EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 2,04 мин).



***Соединение 2140*** и ***соединение 2141***

[773] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя EtOH (0,1% аммиак/метанол) на колонке ENAntioPak® IG (4,6×100 мм, 5 мкм) с получением ***соединения 2140*** (время удерживания=2,27 мин) и ***соединения 2141*** (время удерживания=3,12 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 хинуклидин-4-илметил-1-(3,5-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[774] ***Соединение 2140*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 413,3; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,460 мин. Хроматографический метод C

[775] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,20 (м, 3H), 7,08 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,75-6,67 (м, 3H), 6,37-6,15 (м, 1H), 4,07-3,86 (м, 2H), 3,83-3,80 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 1H), 2,89 (т, *J*=7,6 Гц, 7H), 2,79-2,75 (м, 1H), 1,41 (с, 6H).

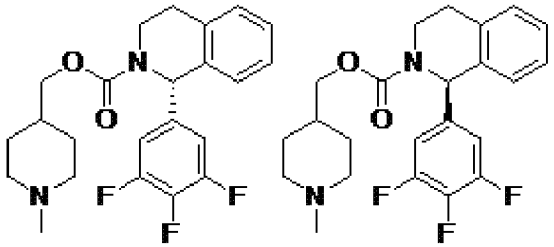
[776] Хиральная СЖХ: EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 2,24 мин).

[777] ***Соединение 2141*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 413,3; чистота 100% (214 нм); время

удерживания 1,459 мин. Хроматографический метод C

[778] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,27-7,22 (м, 3H), 7,11 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,78-6,71 (м, 3H), 6,40-6,18 (м, 1H), 4,09-3,88 (м, 1H), 3,85-3,83 (м, 2H), 3,69-3,30 (м, 1H), 2,91 (т, *J*=7,6Гц, 7H), 2,82-2,78 (м, 1H), 1,43 (с, 6H).

[779] Хиральная СЖХ: EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 3,17 мин).



***Соединение 2142*** и ***соединение 2143***

[780] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя EtOH, содержащим 1% аммиака в метаноле, на колонке ENAntioPak® AD-H (4,6×100 мм, 5 мкм) с получением ***соединения 2142*** (время удерживания 1,57 мин) и ***соединения 2143*** (время удерживания 0,97 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[781] ***Соединение 2142***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 419; чистота 100% (214 нм); время удерживания 2,026 мин. Хроматографический метод C

[782] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,83 (с, 1H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,43 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,18-7,13 (м, 3H), 6,59 (с, 1H), 6,42 (д, *J*=5,9 Гц, 1H), 3,96-3,84 (м, 1H), 3,74-3,64 (шс, 1H), 3,26-3,19 (м, 4H), 3,12-2,93 (м, 3H), 2,89-2,77 (м, 2H), 2,73-2,57 (м, 3H), 1,82-1,73 (м, 2H), 1,55 (д, *J*=6,6 Гц, 2H), 1,30 (с, 1H).

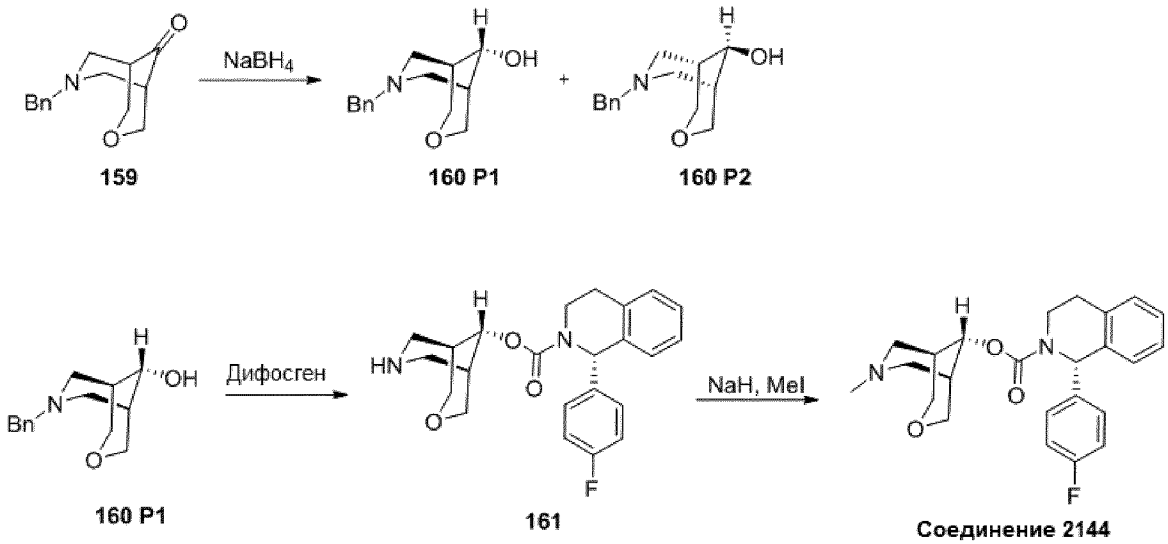
[783] Хиральная СЖХ: EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,7 мин).

[784] ***Соединение 2143***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 419; чистота 100% (214 нм); время удерживания 2,028 мин. Хроматографический метод C

[785] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,21-7,09 (м, 3H), 7,02 (д, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,90-6,78 (м, 2H), 6,17 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 3,85 (дт, *J*=13,1, 5,3 Гц, 1H), 3,35-3,24 (м, 1H), 2,89-2,66 (м, 4H), 2,17 (с, 3H), 1,92 (т, *J*=12,0 Гц, 2H), 1,59 (д, *J*=11,8 Гц, 3H), 1,37-1,20 (м, 2H).

[786] Хиральная СЖХ: EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 1,87 мин.

***Схема 41. Синтез соединения 2144***




[787] Стадия 1: К смеси (1R, 5S)-7-бензил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-она **159** (1,5 г, 6,49 ммоль), растворенного в MeOH (30 мл), медленно добавляли $NaBH_4$ (741 мг, 19,5 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и разбавляли водой (30 мл), экстрагировали тремя порциями этилацетата по 30 мл. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением 450 мг (1R, 5S, 9г)-7-бензил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола **160 P1** и его изомера, **160 P2**

[788] ЖХМС: время удерживания=1,13 мин, $(M+H)^+$=233, чистота: 100% (214 нм)

[789] Стадия 2: К смеси (1R, 5S, 9г)-7-бензил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ола (233 мг, 1 ммоль) **160 P1**, растворенного в $CH_3CN$ (5 мл), добавляли дифосген (119 мг, 0,6 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Концентрировали смесь с получением светло-желтого твердого вещества, которое добавляли в другую смесь (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5** (227 мг, 1 ммоль) и ТЭА (303 мг, 3 ммоль), растворенную в ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали тремя порциями этилацетата по 20 мл. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (50 мл*3), сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного твердого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-((1R,5S,9г)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **161** (70 мг).

[790] ЖХМС: время удерживания=1,51 мин, $(M+H)^+$=397, чистота: 100% (214 нм).

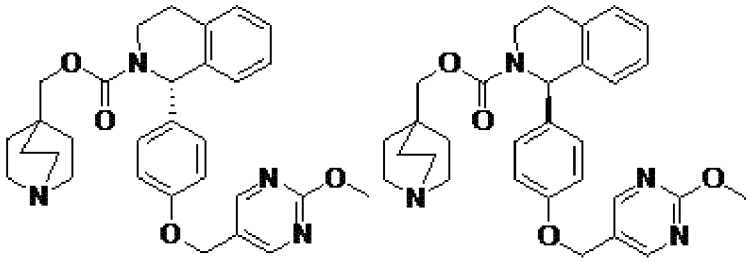
[791] Стадия 3: К (S)-((1R, 5S, 9г)-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилату **161** (70 мг, 0,18 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли NaH (8 мг, 0,2 ммоль) при 0 °C. Добавляли MeI (25 мг, 0,18 ммоль), затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 0,5 часа. Реакционную смесь

разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали тремя порциями этилацетата по 10 мл. Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-((1R,5S,9r)-7-метил-3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2144***.

[792] ***Соединение 2144***: ЖХМС: $(M+H)^+$=411, чистота=100% (214 нм), время удерживания=1,388 мин. Хроматографический метод A1

[793] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,15 (м, 5H), 7,08 (с, 1H), 6,98 (т, *J*=8,5 Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 4,96 (т, *J*=3,3 Гц, 1H), 4,09 (дд, *J*=23,5, 12,6 Гц, 3H), 3,84 (дд, *J*=11,6, 2,2 Гц, 2H), 3,32 (с, 1H), 3,09-2,89 (м, 3H), 2,82 (дт, *J*=16,3, 4,1 Гц, 1H), 2,55 (т, *J*=11,6 Гц, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,98 (д, J=20,5 Гц, 2H).

[794] Все следующие соединения получали общим способом GP-4 (*соединения 2145-2150*):



***Соединение 2145*** и ***соединение 2146***

[795] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащим 0,5% аммиака в метаноле, на колонке ENAntioPak® AD (20×250 мм, 10 мкм) с получением ***соединения 2145*** (время удерживания 4,03 мин) и ***соединения 2146*** (время удерживания 1,74 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на порядке хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[796] ***Соединение 2145***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 515; чистота 97% (214 нм); время удерживания=1,713 мин. Хроматографический метод B

[797] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,64 (с, 2H), 7,25-7,22 (м, 2H), 7,21-7,13 (м, 3H), 7,09 (с, 1H), 6,96 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,29 (с, 1H), 5,04 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,92-3,83 (м, 2H), 3,37 (с, 1H), 3,00-2,89 (м, 8H), 1,51 (с, 6H).

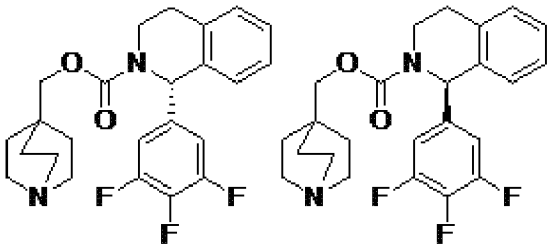
[798] Хиральная СЖХ: *н*-Гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% DEA)=10:90 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×250 мм, 5 мкм), время удерживания 34,36 мин.

[799] ***Соединение 2146***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 515; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,717 мин. Хроматографический метод B

[800] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,62 (с, 2H), 7,24-7,20 (м, 2H), 7,20-7,12 (м, 3H), 7,07 (с, 1H), 6,95 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 6,26 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,96 (дт, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 3,90-3,81 (м, 2H), 3,35 (с, 1H), 3,00-2,76 (м, 8H), 1,49 (с, 6H).

[801] Хиральная СЖХ: *н*-Гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=10:90 на колонке

ENANTIOPAK® IG (4,6×250 мм, 5 мкм), время удерживания 42,53 мин.



***Соединение 2147*** и ***Соединение 2148***

[802] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENAntioPak® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), с получением ***соединения 2147*** (время удерживания 1,47 мин) и ***соединения 2148*** (время удерживания 2,18 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[803] ***Соединение 2147***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 431; чистота 96,9% (214 нм); время удерживания 1,886 мин. Хроматографический метод C

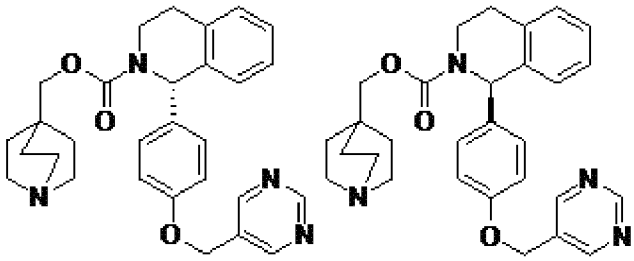
[804] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,32-7,21 (м, 3H), 7,16 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,27 (с, 1H), 3,99-3,86 (м, 3H), 3,51-3,36 (м, 1H), 3,07-2,89 (м, 7H), 2,88-2,79 (м, 1H)

[805] Хиральная СЖХ: EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 1,53 мин.

[806] ***Соединение* 2148**: ЖХМС: $(M+H)^+$ 431; чистота 95,6% (214 нм); время удерживания 1,859 мин. Хроматографический метод C

[807] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 8,55 (с, 1H), 7,33-7,22 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,28 (с, 1H), 4,03-3,85 (м, 3H), 3,53-3,35 (шс, 1H), 3,18-3,01 (шс, 6H), 2,95 (ддд, J=14,9, 9,0, 5,6 Гц, 1H), 2,83 (д, J=16,2 Гц, 1H), 1,75-1,51 (шс, 6H).

[808] Хиральная СЖХ: EtOH (1% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 2,18 мин.



***Соединение 2149*** и ***соединение 2150***

[809] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащим 0,5% аммиака в метанол, на колонке ENAntioPak® AD (20×250 мм, 10 мкм), с получением ***соединения 2149*** (время удерживания=4,63 мин) и ***соединения 2150*** (время удерживания=2,18 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[810] ***Соединение 2149*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 485; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,627 мин. Хроматографический метод B

[811] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,22 (с, 1H), 8,83 (с, 2H), 7,26-7,20 (м, 3H), 7,17 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,90 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 6,45-6,06 (ш, 1H), 5,08 (с, 2H), 4,14-3,90 (м, 3H), 3,32 (с, 7H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,83 (дт, *J*=16,0, 4,0 Гц, 1H), 1,80 (с, 6H).

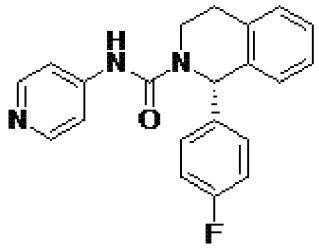
[812] Хиральная СЖХ: *н*-Гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=10:90 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×250 мм, 5 мкм), время удерживания 43,29 мин.

[813] ***Соединение 2150*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 485; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,622 мин. Хроматографический метод B

[814] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,21 (с, 1H), 8,82 (с, 2H), 7,26-7,15 (м, 5H), 7,06 (д, *J*=6,4 Гц, 1H), 6,89 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,50-6,15 (ш, 1H), 5,06 (с, 2H), 4,20-3,95 (м, 1H), 3,92-3,78 (м, 2H), 3,26 (ддд, *J*=20,0, 10,8, 4,4 Гц, 1H), 3,05-2,85 (м, 5H), 2,79 (дт, *J*=16,0, 3,6 Гц, 1H), 2,48 (с, 2H), 1,48-1,40 (м, 6H).

[815] Хиральная СЖХ: *н*-Гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=10:90 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×250 мм, 5 мкм), время удерживания 47,45 мин.

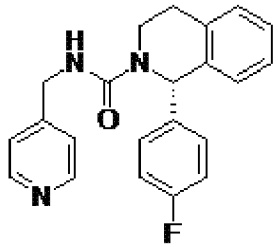
[816] Все следующие соединения получали общим способом GP-5 *(соединения 2151-2152)*:



***Соединение 2151***

[817] ***Соединение 2151*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 348; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,758 мин. Хроматографический метод C

[818] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 9,06 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=6,4 Гц, 2H), 8,15 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 2H), 7,24-7,19 (м, 3H), 7,18-7,11 (м, 2H), 6,58 (с, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,04-2,93 (м, 1H), 2,85-2,75 (м, 1H).

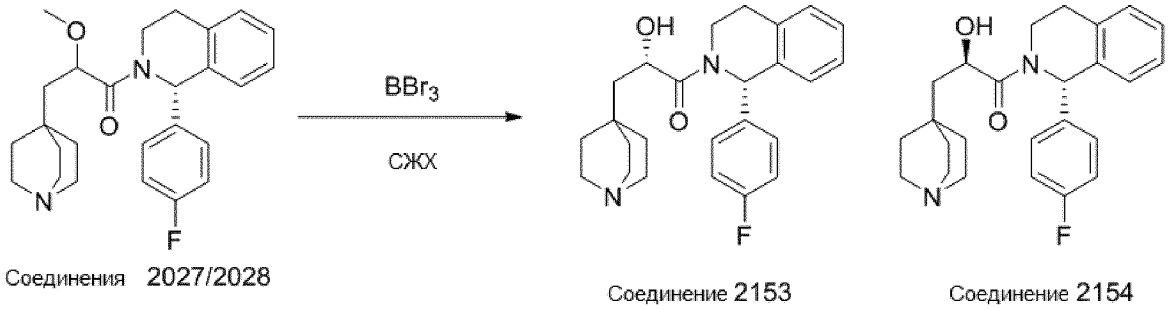


***Соединение 2152***

[819] ***Соединение 2152*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 362; чистота 95% (214 нм); время удерживания 1,437 мин. Хроматографический метод A2

[820] $^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 8,49-8,45 (м, 2H), 7,35 (т, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,28-7,21 (м, 5H), 7,20-7,15 (м, 4H), 7,14-7,09 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 4,40-4,22 (м, 2H), 3,84-3,72 (м, 1H), 3,34-3,29 (м, 1H), 2,97-2,87 (м, 1H), 2,78-2,68 (м, 1H).

***Схема 42. Синтез соединения 2153 и соединения 2154***




[821] ***Соединение 2153 и соединение 2154*** получали из ***соединения 2027 и соединения 2028***, соответственно.

[822] К раствору 1-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-метокси-3-(хинуклидин-4-ил)пропан-1-она (211 мг, 0,5 ммоль) в безводном ДХМ (3 мл), охлажденному до -78 °C, медленно добавляли $BBr_3$ (1,5 мл, 1,5 ммоль, 1M в ДХМ). Убирали охлаждающую баню и оставляли смесь достигать комнатной температуры, затем гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Полученную смесь экстрагировали тремя порциями ДХМ по 10 мл и промывали объединенные органические фазы водой (10 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали. После очистки остатка препаративной ВЭЖХ получали 1-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидрокси-3-(хинуклидин-4-ил)пропан-1-он (60 мг) в виде белого твердого вещества.

[823] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% аммиака в метаноле, на колонке ENAntioPak® IG (4,6×100 мм, 5 мкм) с получением ***соединения 2153*** (время удерживания 2,61 мин) и ***соединения 2154*** (время удерживания 4,18 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании использования хиральных исходных материалов.

[824] ***Соединение 2153***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 409; чистота 94,3% (214 нм); время удерживания 1,455 мин. Хроматографический метод A1

[825] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,31-7,15 (м, 5H), 7,06 (д, *J*=7,60 Гц, 1H), 6,97 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,82 (с, 1H), 4,58 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 3,60-3,55 (м, 1H), 3,45-3,42 (м, 1H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 6H), 2,22-2,18 (м, 2H), 1,58-1,50 (м, 6H), 1,45-1,40 (м, 2H).

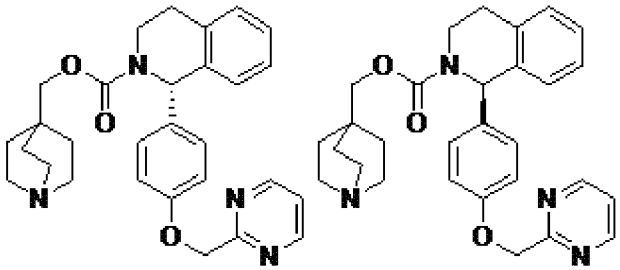
[826] Хиральная СЖХ: MeOH (0,2% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 2,61 мин.

[827] ***Соединение 2154***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 409; чистота 96,57% (214 нм); время удерживания 1,453 мин. Хроматографический метод A1

[828] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,30-7,22 (м, 4H), 7,16-7,12 (м, 1H), 7,05 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,99 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,54 (д, *J*=10,0Гц, 1H), 3,54-3,50 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 3,15-3,02 (м, 7H), 2,91-2,85 (м, 2H), 1,77-1,68 (м, 6H), 1,49-1,42 (м, 1H), 1,30-1,25 (м, 1H).

[829] Хиральная СЖХ: MeOH (содержащий 0,2% метанольного раствора аммиака) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 4,18 мин.

[830] Следующие соединения получали общим способом GP-4:



***Соединение 2155*** и ***соединение 2156***

[831] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащим 0,5% аммиака в метаноле, на колонке ENAntioPak® AD (20×250 мм, 10 мкм) с получением ***соединения 2155*** (время удерживания=1,54 мин) и ***соединения 2156*** (время удерживания=4,24 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[832] ***Соединение 2155***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 485; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,610 мин. Хроматографический метод B

[833] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 7,27 (т, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 3H), 7,12 (д, *J*=7,6 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,93 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,48-6,16 (ш, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,17-3,92 (ш, 1H), 3,85 (дд, *J*=25,2, 8,4 Гц, 2H), 3,26 (ддд, *J*=15,2, 10,8, 4,4 Гц, 1H), 3,05-2,87 (м, 7H), 2,78 (дт, *J*=16,0, 3,6 Гц, 1H), 1,49-1,40 (м, 6H).

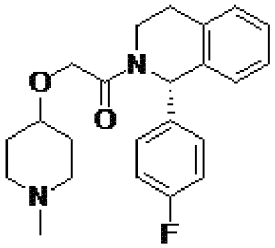
[834] Хиральная СЖХ: *н*-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=10:90 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×250 мм, 5 мкм), время удерживания 30,93 мин.

[835] ***Соединение 2156***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 485; чистота 99% (214 нм); время удерживания 1,597 мин. Хроматографический метод B

[836] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,79 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 3H), 7,11 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 7,07 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 6,93 (д, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,45-6,10 (ш, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,10-3,90 (м, 3H), 3,40-3,12 (м, 7H), 2,97 (с, 1H), 2,83 (дт, *J*=16,0, 4,4 Гц, 1H), 1,70 (с, 6H).

[837] Хиральная СЖХ: *н*-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=10:90 на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×250 мм, 5 мкм), время удерживания 32,98 мин.

[838] Следующее соединение получали общим способом GP-4:



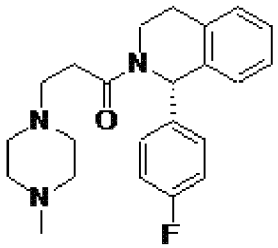
***Соединение 2173***

[839] ***Соединение 2173***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 383; чистота 94,9% (214 нм); время

удерживания 1,71 мин. Хроматографический метод C

[840] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22 (дд, *J*=12,5, 5,8 Гц, 5H), 7,03 (д, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,95 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,23 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 3,94 (дд, *J*=13,1, 4,5 Гц, 1H), 3,38 (дд, *J*=17,0, 8,4 Гц, 2H), 3,08 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 2,83 (д, *J*=16,2 Гц, 1H), 2,66 (с, 2H), 2,25 (с, 3H), 2,09 (с, 2H), 1,97-1,82 (м, 3H), 1,67-1,58 (м, 2H).

[841] Хиральная СЖХ: 45% MeOH (0,2% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 2,096 мин.

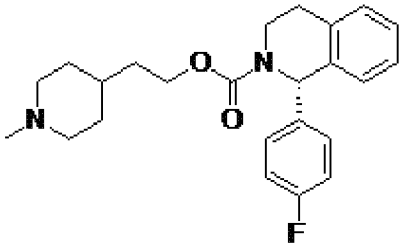


***Соединение 2174***

[842] ***Соединение 2174*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 382,1; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,386 мин. Хроматографический метод C

[843] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,28-7,16 (м, 5H), 7,08 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 6,98-6,91 (м, 3H), 3,78-3,77 (м, 1H), 3,45-3,29 (м, 1H), 3,01-2,98 (м, 1H), 2,88-2,79 (м, 3H), 2,70-2,47 (м, 11H), 2,31 (с, 3H).

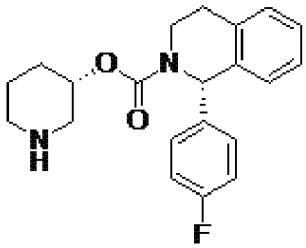
[844] Следующие соединения получали общим способом GP-4:



***Соединение 2163***

[845] ***Соединение 2163*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 397; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,774 мин. Хроматографический метод B

[846] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,14 (м, 5H), 7,03 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 6,97 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,48-6,12 (ш, 1H), 4,35-4,40 (м, 3H), 3,36 (д, *J*=11,6 Гц, 2H), 3,26 (д, *J*=9,6 Гц, 1H), 2,96 (с, 1H), 2,78 (д, *J*=16,0 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,45 (с, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,78-1,64 (м, 4H), 1,48 (с, 1H).

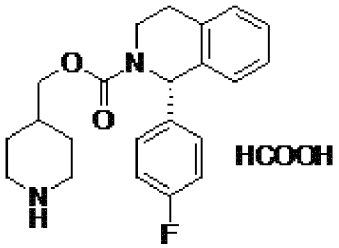


***Соединение 2168***

[847] ***Соединение 2168*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 355; чистота 96% (214 нм); время

удерживания 1,751 мин. Хроматографический метод B

[848] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CD_3OD$) δ 7,30-7,18 (м, 6H), 7,11-7,00 (м, 2H), 6,39 (с, 1H), 4,07 (с, 1H), 3,42-3,33 (м, 1H), 3,18 (дд, *J*=12,8, 2,4 Гц, 1H), 3,05-2,90 (м, 4H), 2,89-2,80 (м, 2H), 2,12-1,92 (м, 1H), 1,91-1,72 (ш, 2H), 1,71-1,62 (м, 1H).

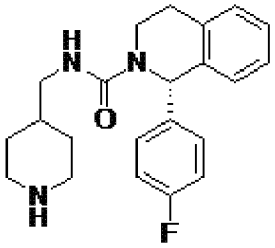



***Соединение 2170***

[849] ***Соединение 2170*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 369,2; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,427 мин. Хроматографический метод C

[850] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,18 (м, 5H), 7,06 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,00-6,96 (м, 2H), 6,41-6,20 (м, 1H), 4,13-4,05 (м, 3H), 3,45 (д, *J*=11,6 Гц, 2H), 3,31-3,26 (м, 1H), 3,00-2,98 (м, 1H), 2,87-2,78 (м, 3H), 1,96-1,88 (м, 3H), 1,76-1,74 (м, 2H).

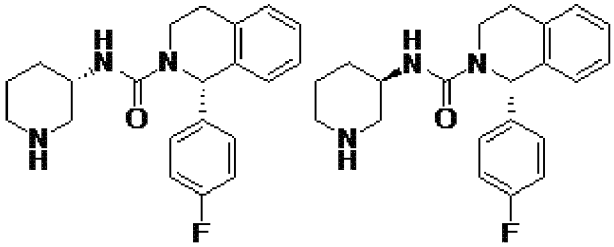
[851] Следующие соединения получали общим способом GP-1 синтеза мочевины:




***Соединение 2165***

[852] ***Соединение 2165*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 368; чистота 99% (214 нм); время удерживания 1,637 мин. Хроматографический метод B

[853] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,14 (м, 6H), 6,95 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 6,37 (с, 1H), 4,60 (т, *J*=5,6 Гц, 1H), 3,56 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 3,26-3,17 (м, 1H), 3,14-3,06 (м, 3H), 2,90 (дт, *J*=15,6, 6,4 Гц, 1H), 2,79 (дт, *J*=16,0, 6,4 Гц, 1H), 2,59 (т, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,71-1,58 (м, 3H), 1,21-1,19 (м, 2H).




***Соединение 2171*** и ***соединение 2172***

[854] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя MeOH (0,2% аммиака в метаноле), на колонке ENAntioPak® IG (4,6×100 мм, 5 мкм) с получением ***соединения 2171*** (время удерживания 1,62 мин) и ***соединения 2172*** (время удерживания 2,4 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 мотива THIQ основано на

использовании хирального исходного вещества **5**, а стереохимия в 3-положении пиперидина основана на порядке хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

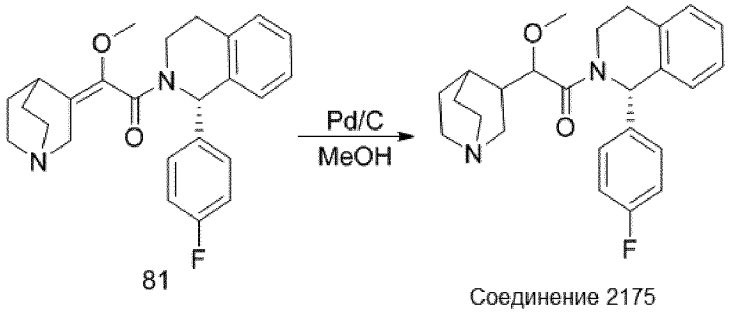
[855] ***Соединение 2171*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 354,3; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,338 мин. Хроматографический метод C

[856] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,15 (м, 6H), 6,99-6,95 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 5,34 (с, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,57-3,54 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 1H), 2,95-2,93 (м, 1H), 2,85-2,74 (м, 4H), 1,67-1,59 (м, 3H), 1,51-1,47 (м, 1H).

[857] ***Соединение 2172*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 354,3; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,338 мин. Хроматографический метод C

[858] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,16 (м, 6H), 6,98-6,94 (м, 2H), 6,44 (с, 1H), 5,09 (с, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,64-3,63 (м, 1H), 3,55-3,53 (м, 1H), 3,04-3,01 (м, 1H), 2,92-2,91 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 3H), 2,59-2,57 (м, 1H), 1,84-1,72 (м, 4H).

***Схема 43. Синтез соединения 2175***

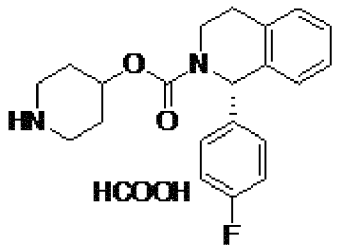



[859] К раствору (S, E)-1-(1-(4-фторфенил)-3, 4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидрокси-2-(хинуклидин-3-илиден)этанона **81** (203 мг, 0,5 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (19 мг, 10% мас./мас.). Смесь помещали в атмосферу водорода и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. После удаления катализатора фильтрованием концентрировали фильтрат с получением маслянистого вещества. После очистки полученного маслянистого вещества препаративной ВЭЖХ получали 1-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-метокси-2-(хинуклидин-3-ил)этенон, **соединение 2175**, в виде смеси диастереомеров.

[860] ***Соединение 2175***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 409, чистота 100% (214 нм), время удерживания 1,629 мин. Хроматографический метод C

[861] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,58 (с, 1H), 7,24-7,09 (м, 5H), 7,07-6,88 (м, 3H), 6,79 (дд, *J*=32,1, 16,4 Гц, 1H), 4,78 (дд, *J*=75,6, 6,2 Гц, 1H), 4,44 (дд, *J*=15,6, 7,5 Гц, 1H), 4,25 (дд, *J*=21,1, 12,8 Гц, 1H), 3,95-3,74 (м, 1H), 3,51 (дд, *J*=18,6, 11,9 Гц, 2H), 3,41-3,19 (м, 3H), 3,10-2,95 (м, 3H), 2,93-2,80 (м, 1H), 2,74-2,60 (м, 1H), 2,52-2,37 (м, 1H), 2,33-2,17 (м, 1H), 2,11-1,85 (м, 2H), 1,76 (с, 1H), 1,65-1,48 (м, 1H), 1,30 (дд, *J*=19,2, 11,8 Гц, 1H).

[862] Следующие соединения получали общим способом GP-3:

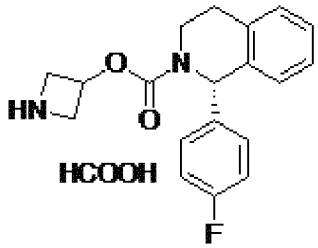



***Соединение 2176***

[863] ***Соединение 2176***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 355; чистота 98,9% (214 нм); время удерживания 1,46 мин. Хроматографический метод A1

[864] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (с, 1H), 7,20 (дт, *J*=13,3, 6,2 Гц, 5H), 7,04 (д, *J*=7,3 Гц, 1H), 6,98 (д, *J*=7,4 Гц, 2H), 6,40 (с, 1H), 5,01 (с, 1H), 3,98 (с, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,08 (с, 2H), 2,97 (с, 1H), 2,81 (д, *J*=16,0 Гц, 1H), 2,15 (с, 2H), 1,98 (с, 2H).

[865] Хиральная СЖХ: 35% MeOH (0,2% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 1,484 мин).



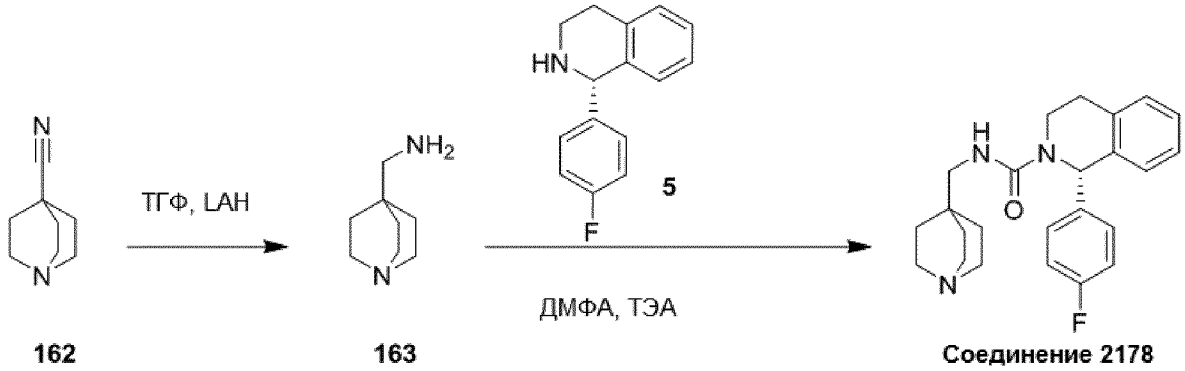

***Соединение 2177***

[866] ***Соединение 2177***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 327; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,37 мин. Хроматографический метод A1

[867] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,51 (с, 1H), 7,25-7,13 (м, 5H), 7,00 (дд, *J*=16,2, 7,3 Гц, 3H), 6,30 (д, *J*=30,3 Гц, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,25 (с, 2H), 4,02 (с, 3H), 3,26 (д, *J*=10,0 Гц, 1H), 3,01 (ддд, *J*=16,4, 10,8, 5,8 Гц, 1H), 2,80 (д, *J*=16,3 Гц, 1H).

[868] Хиральная СЖХ: 20% MeOH (0,2% аммиак/метанол) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 3,906 мин.

***Схема 44. Синтез соединения 2178***




[869] Стадия 1: К раствору хинуклидин-4-карбонитрила **162** (1,36 г, 10 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляли $LiAlH_4$ (1 М в ТГФ, 20 мл, 20 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, затем гасили реакцию водой. Фильтровали смесь

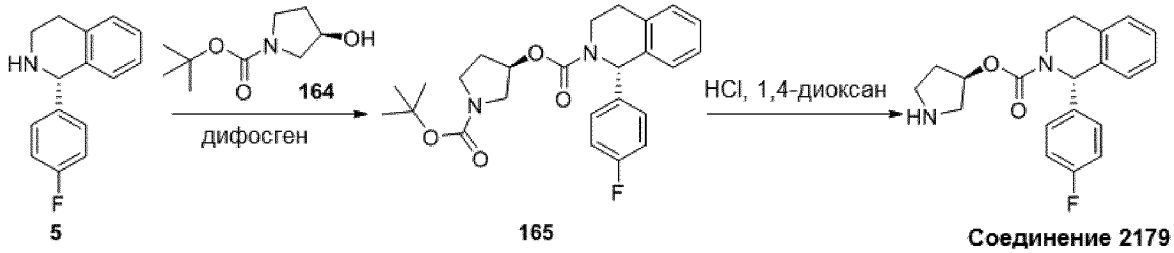
и промывали осадок на фильтре ТГФ (50 мл×3). Сушили фильтрат над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного хинуклидин-4-илметанамина **163** (500 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[870] Стадия 2: ***Соединение 2178*** получали общим способом GP-1 синтеза мочевины.

[871] ***Соединение 2178*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=394; время удерживания=1,396 мин. Метод C

$^1$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-$d_6$) δ 7,27-7,07 (м, 8H), 6,42 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 6,36 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 3,82-3,70 (м, 1H), 3,47 (с, 1H), 2,96 (дд, *J*=13,5, 6,4 Гц, 1H), 2,84 (ддд, *J*=19,1, 11,1, 5,6 Гц, 2H), 2,70-2,59 (м, 6H), 1,74 (с, 1H), 1,34-1,04 (м, 6H).

***Схема 45. Синтез соединения 2179***




[872] Стадия 1: К раствору (R)-трет-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата 164 (1870 мг, 10 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли дифосген (1970 мг, 10 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное белое твердое вещество растворяли в 25 мл ДМФА и добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин 5 (1140 мг, 5 ммоль) и ТЭА (2000 мг, 20 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2,5 часа. Охлаждали смесь до 0°C и добавляли воду (50 мл). Экстрагировали смесь двумя порциями этилацетата по 50 мл. Объединенные органические слои промывали 50 мл насыщенного солевого раствора, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат (3:1), с получением 100 мг (1S)-((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата в виде белого твердого вещества.

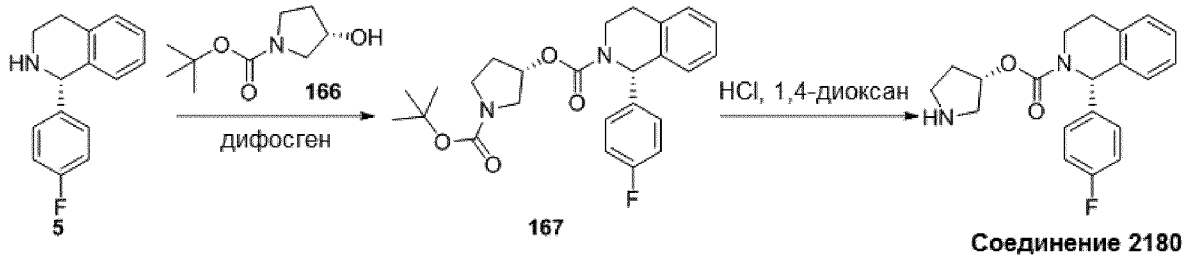
[873] ЖХМС: $(M+H)^+$=441 (УФ 214 нм); время удерживания =1,695 мин. Метод C

[874] Стадия 2: Раствор (1S)-((R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (100 мг, 0,23 моль) в HCl в 1,4-диоксана (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Концентрировали смесь в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1S)-((R)-пирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2179***.

[875] ***Соединение 2179*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=341; время удерживания=1,688 мин. Метод C

[876] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,11 (м, 5H), 7,10-6,84 (м, 3H), 6,30 (д, *J*=87,3 Гц, 1H), 5,25 (дд, *J*=6,3, 4,6 Гц, 1H), 4,06 (д, *J*=58,1 Гц, 1H), 3,29-3,16 (м, 1H), 3,15-2,85 (м, 5H), 2,77 (д, *J*=15,2 Гц, 1H), 2,05 (тд, *J*=14,4, 7,0 Гц, 1H), 1,87 (с, 1H).

***Схема 46. Синтез соединения 2180***




[877] Стадия 1: К раствору (S)-трет-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата **166** (1870 мг, 10 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли дифосген (1970 мг, 10 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали с получением белого твердого вещества. Полученное белое твердое вещество растворяли в 25 мл ДМФА и добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (1140 мг, 5 ммоль) и ТЭА (2000 мг, 20 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2,5 часа. Охлаждали смесь до 0°C и добавляли воду (50 мл). Экстрагировали смесь двумя порциями этилацетата по 50 мл. Объединенные органические слои промывали 50 мл насыщенного солевого раствора, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией, элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат (3:1), с получением 100 мг (1S)-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **167** в виде белого твердого вещества.

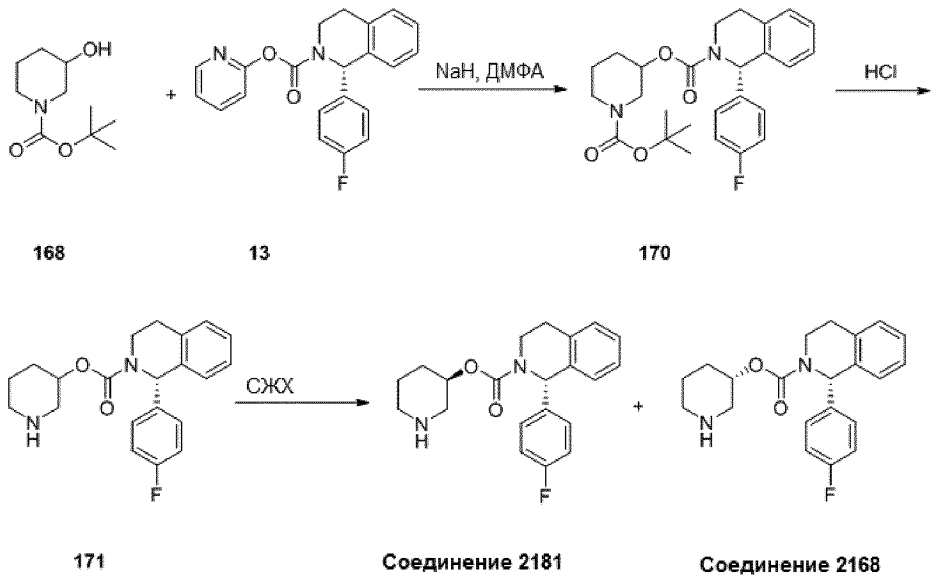
[878] ЖХМС: $(M+H)^+$=441 (УФ 214 нм); время удерживания =1,708 мин. Метод C

[879] Стадия 2: Раствор (1S)-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **167** (100 мг, 0,23 моль) в HCl в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1S)-((S)-пирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

[880] ***Соединение 2180*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=341; время удерживания=1,506 мин. Метод C

[881] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,11 (м, 5H), 7,10-6,84 (м, 3H), 6,30 (д, *J*=87,3 Гц, 1H), 5,25 (дд, *J*=6,3, 4,6 Гц, 1H), 4,06 (д, *J*=58,1 Гц, 1H), 3,29-3,16 (м, 1H), 3,15-2,85 (м, 5H), 2,77 (д, *J*=15,2 Гц, 1H), 2,05 (тд, *J*=14,4, 7,0 Гц, 1H), 1,87 (с, 1H).

***Схема 47. Синтез соединения 2181***




[882] Стадия 1: К раствору трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата **13** (0,1 г, 0,5 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл) добавляли NaH (60 мг, 1,5 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем к реакционной смеси добавляли раствор (S)-пиридин-2-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **5** (173 мг, 0,5 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 2 часов. ЖХМС показала, что исходное вещество израсходовано. Реакционную смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали тремя порциями ДХМ по 20 мл. Объединенные органические слои сушили и концентрировали с получением неочищенного (1S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **170** (0,22 г, 0,5 ммоль) (теоретическая масса) в виде светло-коричневого маслянистого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[883] ЖХМС: $(M-55)^+$=399; время удерживания=2,41 мин. Метод A1

[884] Стадия 2: К раствору неочищенного (1S)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **3** (0,22 г, 0,5 ммоль) **170** в ДХМ (2 мл) добавляли 4 М раствор HCl в диоксане (0,5 мл, 2 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (1S)-пиперидин-3-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **171** (50 мг, 0,14 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[885] ЖХМС: $(M+1)^+$=355; время удерживания=1,75 мин. Метод A1

[886] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6×100 мм, 5 мкм) с получением ***соединения 2181*** (время удерживания=3,33 мин) и ***соединения 2168*** (время удерживания=1,92 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании исходных материалов известной конфигурации. Стереохимическое назначение у пиперидиновой точки присоединения присвоено на основании порядка элюирования при хиральной СЖХ.

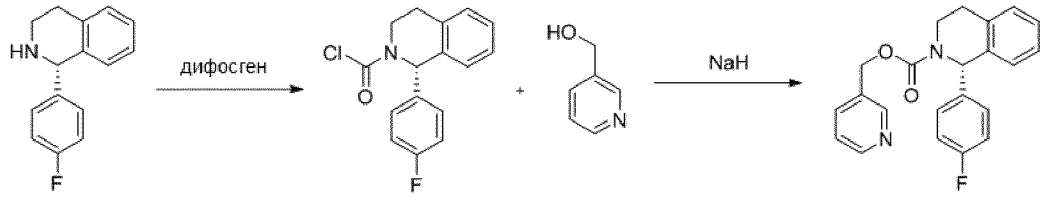
[887] ***Соединение 2181*:** ЖХМС: $(M+1)^+$=355; время удерживания=1,80 мин. Метод C

[888] Н ЯМР (400 Гц, ДМСО-$d_6$): δ 7,24-7,12 (м, 8Н), 6,26 (ш, 1Н), 4,55-4,49 (м, 1Н), 3,89 (ш, 1Н), 3,32-3,25 (м, 1Н), 2,92-2,81 (м, 3Н), 2,68-2,45 (м, 2Н), 1,82 (ш, 1Н), 1,86-1,35 (м, 3Н).

[889] ***Соединение 2168*:** ЖХМС: $(M+1)^+$=355; время удерживания=1,81 мин. Метод C

[890] Н ЯМР (400 Гц, ДМСО-$d_6$): δ 7,25-7,12 (м, 8Н), 6,31 (ш, 1Н), 4,73 (с, 1Н), 3,93 (т, *J*=6,4 Гц, 1Н), 3,26-2,80 (м, 7Н), 1,88-1,52 (м, 4Н).

***Схема 48. Синтез соединения 2158***




**5** **172** **173** **Соединение 2158**

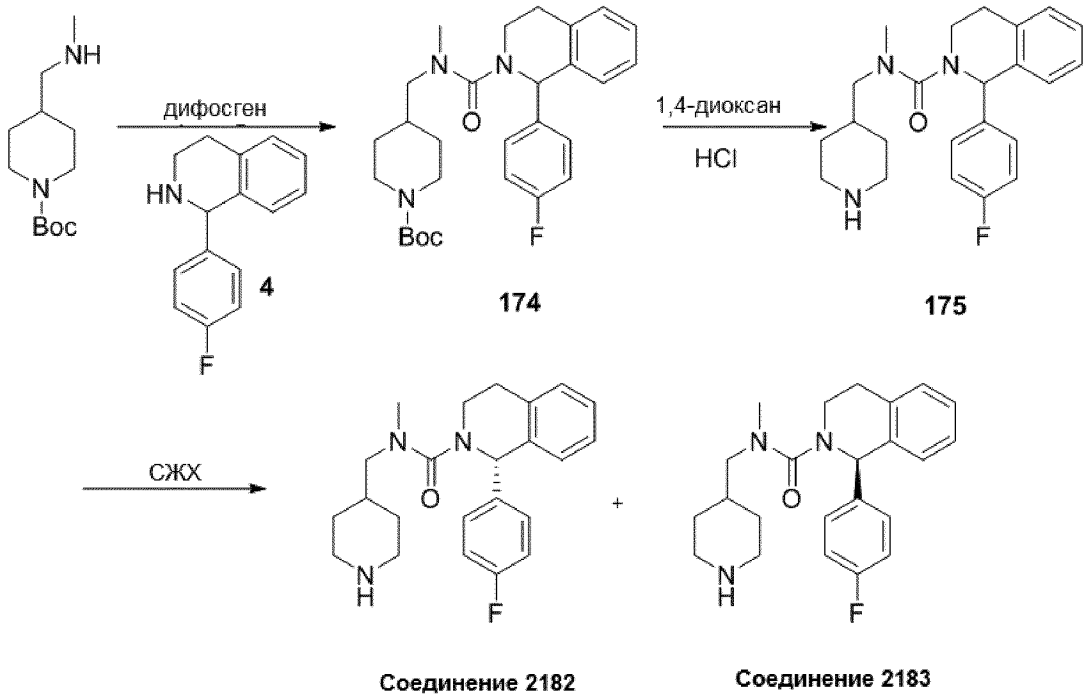
[891] Стадия 1: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5** (227 мг,1 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли дифосген (0,18 мл, 1,5 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали раствор при пониженном давлении с получением (S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбонилхлорида **172** в виде белого твердого вещества (289 мг), которое использовали на следующей стадии без какой-либо очистки.

[892] Стадия 2: К раствору пиридин-3-илметанола **173** (0,15 мл, 1,5 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (72 мг, 3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 20 минут. Добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбонилхлорид **172** (289 мг, 1 ммоль) и нагревали смесь до 80 °C, и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 5 мл воды, чтобы погасить реакцию. Экстрагировали смесь тремя порциями ДХМ по 10 мл. Объединенную органическую фазу промывали 10 мл насыщенного солевого раствора, 10 мл воды, сушили и концентрировали с получением остатка. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-пиридин-3-илметил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксилата, ***соединения 2158***.

[893] ***Соединение 2158*:** ЖХМС: $(M+H)^+$=363,1; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,431 мин. Метод C

[894] $^1$Н ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,65 (д, *J*=24,4 Гц, 2Н), 7,77 (с, 1Н), 7,38-7,35 (м, 1Н), 7,27-7,18 (м, 4Н), 7,04-6,96 (м, 4Н), 6,45-6,31 (м, 1Н), 5,27-5,22 (м, 1Н), 4,15-4,03 (м, 1Н), 3,29-3,28 (м, 1Н), 3,01 (с, 1Н), 2,81 (д, *J*=15,2 Гц, 1Н), 2,57 (с, 1Н).

***Схема 49. Синтез соединения 2182 и соединения 2183***




[895] Стадия 1: К раствору трет-бутил-4-((метиламино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (228 мг, 1 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли трифосген (297 мг, 1,5 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали с получением белого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в ДМФА (5 мл) и добавляли 1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **4** (228 мг, 1 ммоль) и ТЭА (202 мг, 2 ммоль). Перемешивали смесь при 60°C в течение 2 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь тремя порциями этилацетата по 20 мл. Органическую фазу промывали тремя порциями насыщенного солевого раствора по 20 мл, сушили и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией, элюируя PE/EA (3:1), с получением трет-бутил-4-((1-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата **174** (120 мг) в виде желтого маслянистого вещества.

[896] ЖХМС: $(M-57)^+$ 426; чистота 41% (214 нм); время удерживания 2,267 мин по хроматографическому методу E

[897] Стадия 2: К раствору трет-бутил-4-((1-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)пиперидин-1-карбоксилата **174** (120 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl (2 мл в 1,4-диоксане). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл). После экстракции тремя порциями дихлорметана по 20 мл сушили объединенную органическую фазу и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ (подвижная фаза: A: $H_2O$ (10 мМ $NH_4HCO_3$) B: MeCN, градиент: 5%-95% B за 1,2 мин, скорость потока: 2,0 мл/мин, колонка: XBridge C18, 50×4,6 мм, 3,5 мкм, температура печи: 40 °C, УФ 214, масса: 100-1000) с получением 1-(4-фторфенил)-N-метил-N-(пиперидин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида **175** (50 мг) в виде

коричневого твердого вещества.

[898] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® AD (4,6×100 мм, 5 мкм) с получением ***соединения 2182*** (время удерживания 2,14 мин) и ***соединения 2183*** (время удерживания 3,76 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[899] ***Соединение 2182***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 382; чистота 98% (214 нм); время удерживания 1,394 мин по хроматографическому методу E

[900] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,13 (м, 5H), 7,01-6,93 (м, 3H), 6,07 (с, 1H), 3,63-3,52 (м, 1H), 3,37-3,27 (м, 2H), 3,19-3,07 (м, 2H), 3,05-2,90 (м, 3H), 2,88 (с, 3H), 2,67-2,54 (м, 2H), 1,81-1,73 (м, 1H), 1,61 (т, *J*=11,2 Гц, 2H), 1,25-1,03 (м, 2H).

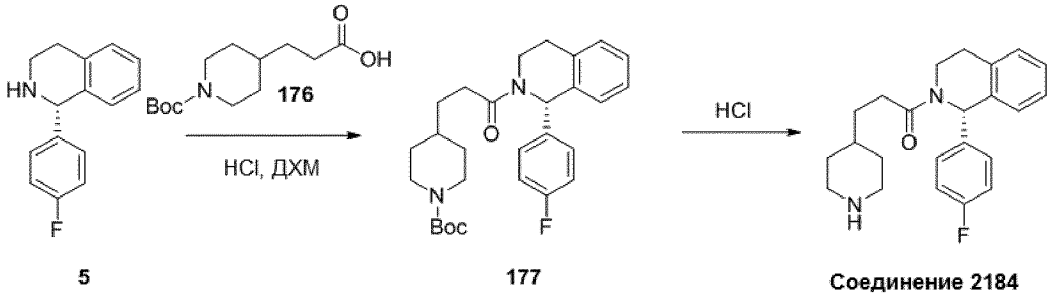
[901] Хиральная СЖХ: MeOH (содержащий 0,2% аммиака в метаноле) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 2,68 мин.

[902] ***Соединение 2183***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 382; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,394 мин по хроматографическому методу E

[903] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24-7,13 (м, 5H), 7,01-6,93 (м, 3H), 6,07 (с, 1H), 3,63-3,52 (м, 1H), 3,40-3,26 (м, 4H), 3,05-2,93 (м, 3H), 2,89 (с, 3H), 2,78- 2,66 (м, 2H), 1,91-1,82 (м, 1H), 1,73 (т, *J*=17,2 Гц, 2H), 1,54-1,36 (м, 2H).

[904] Хиральная СЖХ: MeOH (содержащий 0,2% аммиака в метаноле) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 4,11 мин.

***Схема 50. Синтез соединения 2184***




[905] Стадия 1: (S)-трет-бутил-4-(3-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилат получали общим способом СР-5 синтеза амида.

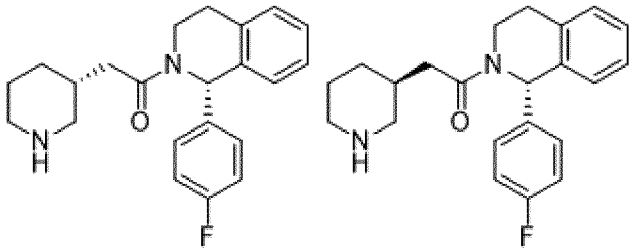
[906] Стадия 2: К раствору (*S*)-трет-бутил-4-(3-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-оксопропил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,21 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl (2 мл, в 1,4-диоксане). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали тремя порциями дихлорметана по 20 мл. Органические слои сушили, концентрировали в вакууме и очищали неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-(пиперидин-4-

ил)пропан-1-она, ***соединения 2184***.

[907] ***Соединение 2184***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 367,2; чистота 98,08% (214 нм); время удерживания 1,460 мин по хроматографическому методу C

[908] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,18 (м, 5H), 7,07 (д, *J*=7,2Гц, 1H), 6,98-6,94 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 3,78-3,74 (м, 1H), 3,47-3,35 (м, 3H), 2,99-2,95 (м, 1H), 2,89 (с, 1H), 2,85-2,79 (м, 3H), 2,45-2,40 (м, 2H), 1,88-1,85 (м, 2H), 1,71 (с, 2H), 1,58 (с, 3H).

[909] Следующие соединения получали аналогично:



***Соединение 2187 и соединение 2188***

[910] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% аммиака в метаноле, на колонке ENAntioPak® OZ-H (4,6×100 мм, 5 мкм) с получением ***соединения 2187*** (время удерживания 1,57 мин) и ***соединения 2188*** (время удерживания 2,13 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании хиральных исходных материалов. Стереохимическое назначение у пиперидиновой точки присоединения присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[911] ***Соединение 2187***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 353,2; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,387 мин по хроматографическому методу C

[912] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,26-7,17 (м, 5H), 7,07 (д, *J*=7,2Гц, 1H), 6,95-6,93 (м, 3H), 3,82-3,79 (м, 1H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,11-3,08 (м, 1H), 3,03-2,97 (м, 2H), 2,87-2,83 (м, 1H), 2,62-2,52 (м, 1H), 2,41-2,32 (м, 2H), 2,28-2,07 (м, 1H), 1,89-1,86 (м, 1H), 1,78-1,65(м, 2H), 1,52-1,49 (м, 1H), 1,19-1,16 (м, 1H).

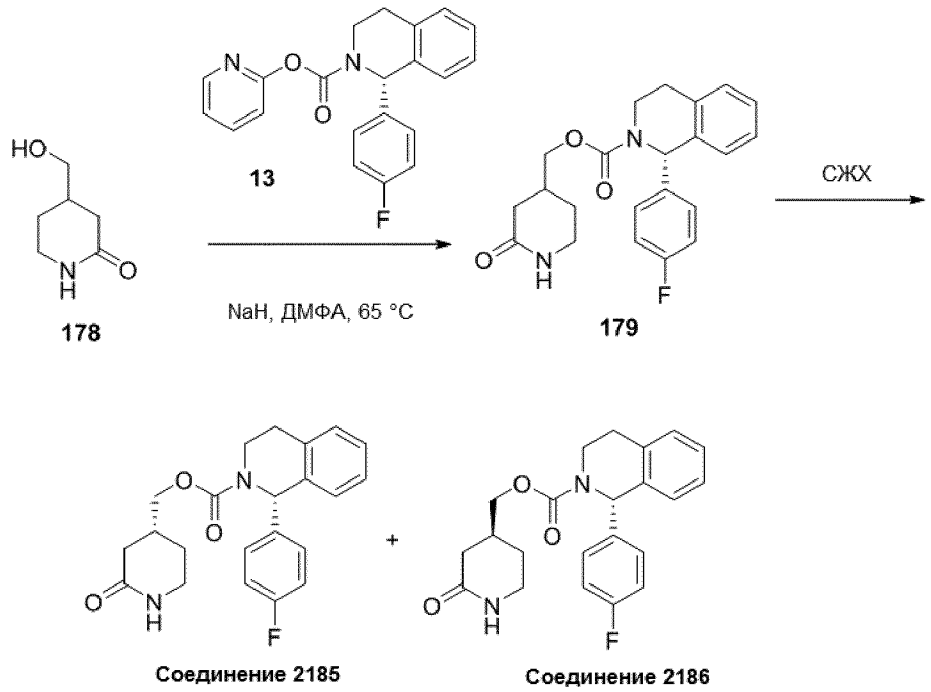
[913] Хиральная СЖХ: MeOH (содержащий 0,2% аммиака в метаноле) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 2,57 мин.

[914] ***Соединение 2188***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 353,2; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,389 мин по хроматографическому методу C

[915] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,15 (м, 5H), 7,05 (д, *J*=7,2Гц, 2H), 6,98-6,94 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,47-3,43 (м, 2H), 3,31-3,27 (м, 1H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,89-2,84 (м, 2H), 2,58-2,55 (м, 1H), 2,51-2,46 (м, 2H), 1,90 (s,4H), 1,40-1,37 (м, 1H).

[916] Хиральная СЖХ: MeOH (содержащий 0,2% аммиака в метаноле) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 11,62 мин.

***Схема 51. Синтез соединения 2185 и соединения 2186***




[917] Стадия 1: К раствору 4-(гидроксиметил)пиперидин-2-она **178** (80 мг, 0,62 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл), охлажденному до 0 °C, добавляли NaH (50 мг, 1,24 ммоль, 60% в минеральном масле). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 30 минут ее снова охлаждали до 0°C и добавляли раствор (S)-пиридин-2-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **13** (259 мг, 0,74 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 2 часов и затем выливали в воду и экстрагировали тремя порциями ДХМ по 20 мл. Объединенную органическую фазу сушили, концентрировали и очищали неочищенный остаток препаративной ВЭЖХ с получением (1*S*)-(2-оксопиперидин-4-ил)метил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата **179** (58 мг, 0,15 ммоль) в виде белого твердого вещества.

[918] ЖХМС: $(M+H)^+$ 383; время удерживания 1,89 мин по хроматографическому методу A1

[919] Стадия 2: Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% аммиака в метаноле, на колонке ENAntioPak® AS-H (4,6×100 мм, 5 мкм) с получением ***соединения 2185*** (время удерживания 3,46 мин) и ***соединения 2186*** (время удерживания 2,64 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[920] ***Соединение 2185***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 383; время удерживания 1,71 мин по хроматографическому методу C

[921] H ЯМР (400 Гц, ДМСО-$d_6$): δ 7,49 (с, 1H), 7,25-7,12 (м, 8H), 6,26 (ш, 1H), 4,03-3,85 (м, 3H), 3,11 (т, *J*=11 Гц, 2H), 2,93-2,78 (м, 2H), 2,22-2,11 (м, 2H), 1,96-1,76 (м, 2H), 1,36

(ш, 1H).

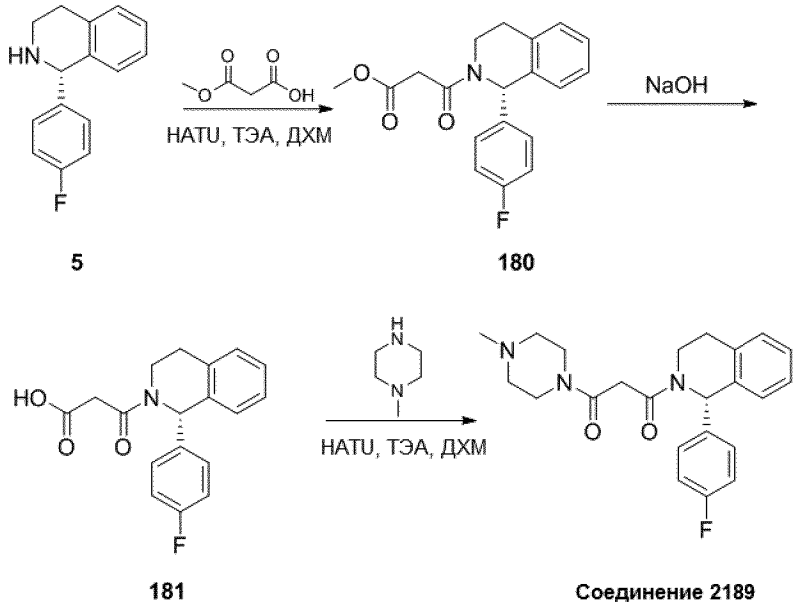
[922] Хиральная СЖХ: MeOH (содержащий 0,2% аммиака в метаноле) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 3,72 мин.

[923] ***Соединение 2186***: ЖХМС: $(M+H)^+$ 383; время удерживания 1,71 мин по хроматографическому методу C

[924] H ЯМР (400 Гц, ДМСО-$d_6$): δ 7,49 (с, 1H), 7,25-7,12 (м, 8H), 6,26 (ш, 1H), 4,02-3,86 (м, 3H), 3,12 (д, $J$=12 Гц, 2H), 2,93-2,78 (м, 2H), 2,24-2,08 (м, 2H), 1,94-1,70 (м, 2H), 1,36 (ш, 1H).

[925] Хиральная СЖХ: MeOH (содержащий 0,2% аммиака в метаноле) на колонке ENANTIOPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания 3,75 мин.

***Схема 52. Синтез соединения 2189***




[926] Стадия 1: Раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5** (2,27 г, 10 ммоль), HATU (5,7 г, 15 ммоль), 3-метокси-3-оксопропановой кислоты (1,18 мг, 10 ммоль) и ТЭА (3,03 г, 30 ммоль) в ДХМ (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (50 мл) и промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Светло-желтое неочищенное маслянистое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-метил-3-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-оксопропаноата **180** (0,65 г).

[927] ЖХМС: $(M+H)^+$ 328; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,90 мин по хроматографическому методу A1

[928] Стадия 2: К раствору (*S*)-метил-3-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-оксопропаноата **180** (650 мг, 2 ммоль) в MeOH (5 мл) и воде (5 мл) добавляли NaOH (320 мг, 8 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали. pH остатка доводили до 5, затем его очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-3-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-оксопропановой кислоты **181** (260 мг).

[929] ЖХМС: $(M+H)^+$ 314; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,78 мин по хроматографическому методу A1

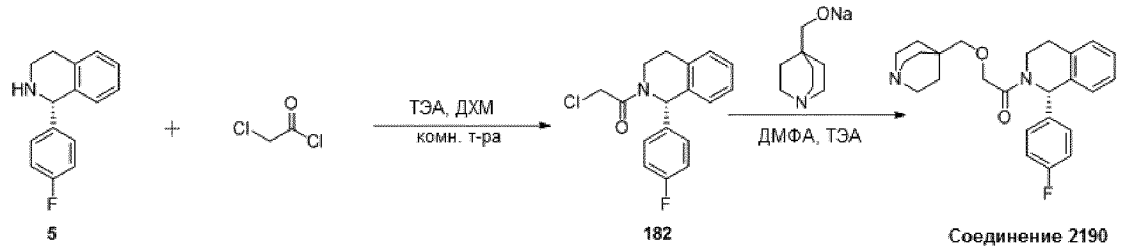
[930] Стадия 3: Раствор (*S*)-3-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-оксопропановой кислоты **181** (100 мг, 0,32 ммоль), HATU (182 мг, 0,48 ммоль), 1-метилпиперазина (32 мг, 0,32 ммоль) и ТЭА (98 мг, 0,96 ммоль) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли смесь водой (5 мл), промывали органическую фазу насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенное светло-желтое маслянистое вещество очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1,3-диона, ***соединения 2189*** (23 мг).

[931] ***Соединение 2189*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 396; чистота 99,7% (214 нм); время удерживания 1,64 мин по хроматографическому методу C

[932] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,24 (д, *J*=6,8 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 4H), 7,07-7,02 (м, 1H), 6,95 (т, *J*=8,6 Гц, 2H), 6,83 (с, 1H), 4,02 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 3,79-3,70 (м, 4H), 3,65-3,56 (м, 2H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,02 (дд, *J*=11,0, 5,8 Гц, 1H), 2,85 (д, *J*=16,3 Гц, 1H), 2,61 (дд, *J*=9,3, 4,8 Гц, 4H), 2,40 (с, 3H).

***Схема 53. Синтез соединения 2190***

[933]




Стадия 1: Раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5** (2,27 г, 10 ммоль) в ДХМ (100 мл) последовательно обрабатывали, добавляя по каплям 2-хлорацетилхлорид (1,2 г, 11 ммоль) и ТЭА (3 г, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, пока анализ ТСХ не показал полное расходование исходного вещества. Выпаривали растворитель с получением неочищенного (*S*)-2-хлор-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанона (3,96 г) в виде желтого твердого вещества.

[934] Стадия 2A: Раствор хинуклидин-4-илметанола (1,41 г, 10 ммоль) в тетрагидрофуране 950 мл) охлаждали до 0 °C, затем добавляли NaH (4,8 г, 60% в минеральном масле). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали в вакууме с получением неочищенного хинуклидин-4-илметанолата натрия (2,32 г) в виде серого твердого вещества.

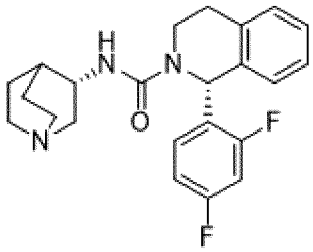
[935] Стадия 3A: Раствор хинуклидин-4-илметанолата натрия (2,32 г, 14,2 ммоль), (*S*)-2-хлор-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)этанона (3,96 г, 13 ммоль) и ТЭА (3,03 г, 30 ммоль) в ДМФА (25 мл) перемешивали при 60 °C, пока анализ ТСХ не

показал полное расходование исходного вещества. Раствор напрямую очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(хинуклидин-4-илметокси)этенона, ***соединения 2190***.

[936] ***Соединение 2190*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 409; чистота 100% (УФ 214 нм); время удерживания 1,284 мин по хроматографическому методу C

[937] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,15-6,97 (м, 5H), 6,96-6,78 (м, 3H), 6,61 (с, 1H), 4,22-3,48 (м, 8H), 3,36 (с, 1H), 3,19 (с, 2H), 3,01 (с, 1H), 2,69 (д, *J*=15,9 Гц, 1H), 1,82 (д, *J*=97,3 Гц, 6H), 1,18 (с, 1H).

[938] Следующее соединение получали общим способом GP-1:



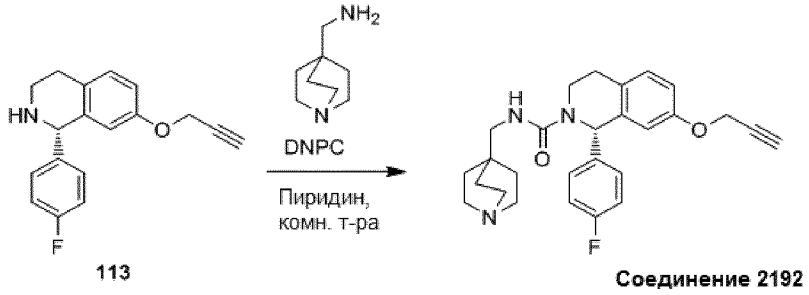

***Соединение 2191***

[939] ***Соединение 2191*** получали общим CP методом синтеза мочевины.

[940] **Соединение *2191*:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 398,1; чистота 100% (214 нм); время удерживания 1,505 мин по хроматографическому методу C

[941] $^1$H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,25-7,15 (м, 3H), 7,03-6,96 (м, 2H), 6,87-6,76 (м, 2H), 6,50 (с, 1H), 6,26 (с, 1H), 4,22-4,12 (м, 2H), 3,37-3,30 (м, 4H), 3,11-2,99 (м, 4H), 2,84 (д, *J*=16Гц, 1H), 2,26 (с, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,92 (с, 1H), 1,71 (с, 1H).

***Схема 54. Синтез соединения 2192***

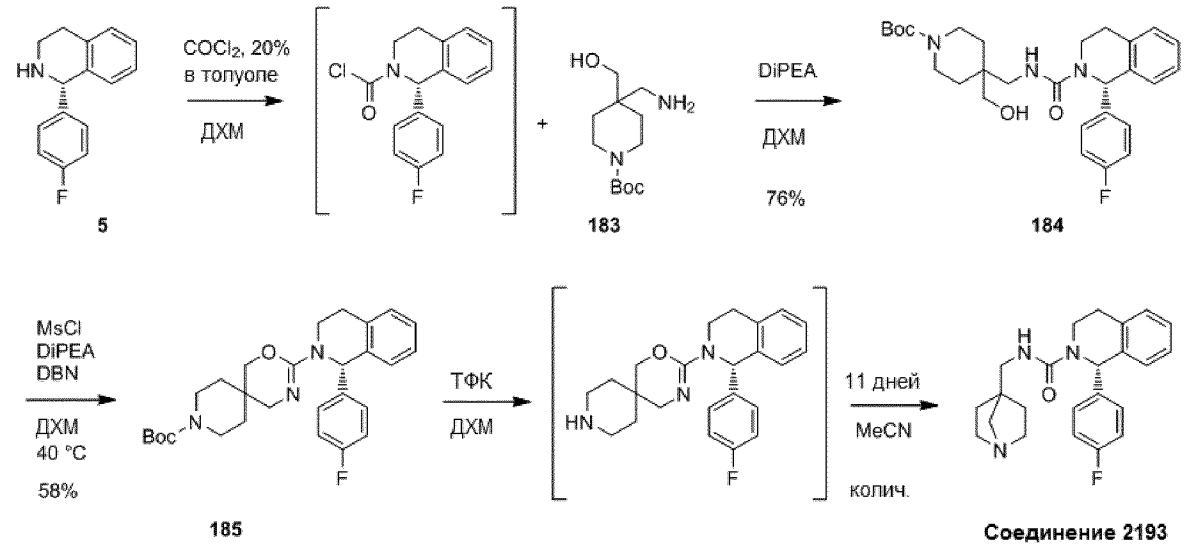



[942] Обрабатывали хинуклидин-4-илметанамин (16,45 мг, 0,117 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-ин-1-илокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **113** (33 мг, 0,117 ммоль) в соответствии со способом получения ***соединения 2115***, с получением (*S*)-1-(4-фторфенил)-7-(проп-2-ин-1-илокси)-N-(хинуклидин-4-илметил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида, ***соединения 2192***.

[943] ***Соединение 2192***: ЖХМС: 100%, RT 2,594 мин, $(M+H)^+$ 448 (Метод C).

[944] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,25-7,18 (м, 2H), 7,12 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,02-6,92 (м, 2H), 6,87 (дд, *J*=8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,77 (д, *J*=2,6 Гц, 1H), 6,32 (с, 1H), 4,64 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 4,46 (т, *J*=6,1 Гц, 1H), 3,62-3,51 (м, 2H), 3,13 (дд, *J*=13,7, 6,3 Гц, 1H), 3,01 (дд, *J*=13,6, 5,7 Гц, 1H), 2,91-2,81 (м, 7H), 2,76 (дт, *J*=15,6, 5,8 Гц, 1H), 2,49 (т, *J*=2,3 Гц, 1H), 1,35-1,23 (м, 6H).

***Схема 55. Синтез соединения 2193***




[945] Стадия 1: Раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина **5** (100 мг, 0,440 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,077 мл, 0,440 ммоль) в дихлорметане (1 мл) по каплям добавляли к раствору фосгена (0,255 мл, 0,484 ммоль, 20% в толуоле) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 1 часа в закрытой посуде и затем добавляли смесь трет-бутил-4-(аминометил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата **183** (108 мг, 0,440 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,077 мл, 0,440 ммоль). Через 10 минут добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,077 мл, 0,440 ммоль) и оставляли смесь перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли смесью гептана и этилацетата (1:1, 50 мл) и промывали водным раствором хлористоводородной кислоты (0,5 М, 20 мл), водой (10 мл) и смесью насыщенного солевого раствора и насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (1:1, 20 мл). Сушили раствор ($Na_2SO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток наносили на картридж Isolute и очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 40 до 100% этилацетата в гептане) с получением трет-бутил-(*S*)-4-((1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата **184** (166 мг) в виде пенистого вещества после совместного выпаривания из дихлорметана (2 мл), смешанного с пентаном (10 мл), и затем дважды из пентана (10 мл). ЖХМС: 97%, RT 2,116 мин, $(M+H)^+$ 498 (метод B). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,30-7,23 (м, 2H), 7,22-7,12 (м, 4H), 7,02-6,91 (м, 2H), 6,37 (с, 1H), 4,85 (т, *J*=6,5 Гц, 1H), 4,46 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,65-3,45 (м, 4H), 3,45-2,97 (м, 6H), 2,96-2,77 (м, 2H), 1,64-1,11 (м, 4H), 1,45 (с, 9H).

[946] Стадия 2: Метансульфонилхлорид (3,79 мкл, 0,049 ммоль) добавляли к перемешанному раствору трет-бутил-(*S*)-4-((1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата **184** (22 мг, 0,044 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,023 мл, 0,133 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Через 4 дня добавляли 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен (0,016 мл, 0,133 ммоль) и продолжали перемешивание при 40 °C в течение 3 дней. Затем разбавляли реакционную смесь дихлорметаном (3 мл) и промывали смесью воды и

насыщенного водного раствора $K_2CO_3$ (3:1). Органическую фазу пропускали через разделитель фаз и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, 0-10% (7 М аммиака в метаноле) в дихлорметане) с получением трет-бутил-(*S*)-3-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-3-ен-9-карбоксилата **185** (12 мг) в виде бесцветного маслянистого вещества. ЖХМС: 99%, RT 2,419 мин, $(M+H)^+$ 480 (метод В). $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,24-7,09 (м, 5Н), 7,07-6,98 (м, 1Н), 6,98-6,87 (м, 2Н), 6,30 (с, 1Н), 3,98-3,87 (м, 3Н), 3,57-3,44 (м, 2Н), 3,36-3,23 (м, 4Н), 3,22-3,11 (м, 1Н), 3,04-2,92 (м, 1Н), 2,69 (дт, *J*=16,2, 4,0 Гц, 1Н), 1,51-1,00 (м, 4Н), 1,46 (с, 9Н).

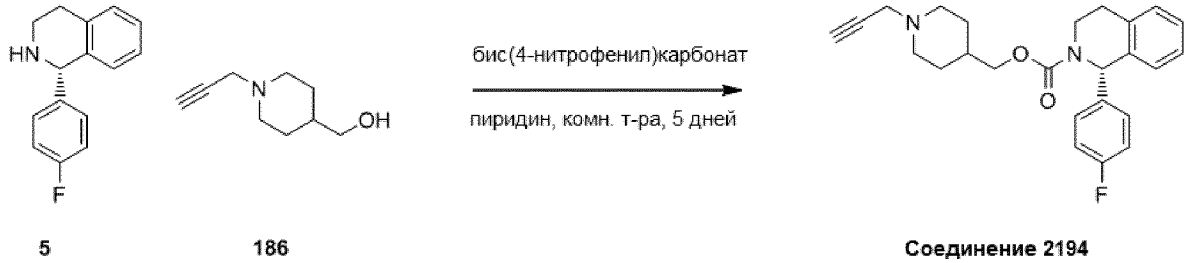
[947] Стадия 3: Трифторуксусную кислоту (0,3 мл, 3,89 ммоль) добавляли к перемешанному раствору трет-бутил-(*S*)-3-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)-2-окса-4,9-диазаспиро[5.5]ундец-3-ен-9-карбоксилата (10 мг, 0,021 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Через 1 час концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении и три раза совместно выпаривали из дихлорметана (2 мл).

[948] Остаток растворяли в метаноле, переносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Затем колонку элюировали метанольным раствором аммиака (1 М). Основную фракцию концентрировали и растворяли в ацетонитриле (4 мл). Через 11 дней реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали из смеси ацетонитрил/вода с получением (*S*)-*N*-((1-азабицикло[2.2.1]гептан-4-ил)метил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-карбоксамида, ***соединения 2193***.

[949] ***Соединение 2193:*** ЖХМС: 98%, RT 2,731 мин, $(M+H)^+$ 380 (Метод С).

[950] $^1$Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,26-7,14 (м, 6Н), 7,02-6,92 (м, 2Н), 6,32 (с, 1Н), 4,55 (т, *J*=5,5 Гц, 1Н), 3,72-3,51 (м, 4Н), 3,01-2,76 (м, 4Н), 2,65-2,51 (м, 2Н), 2,24 (с, 2Н), 1,59-1,40 (м, 2Н), 1,23-1,09 (м, 2Н).

***Схема 56. Синтез соединения 2194***



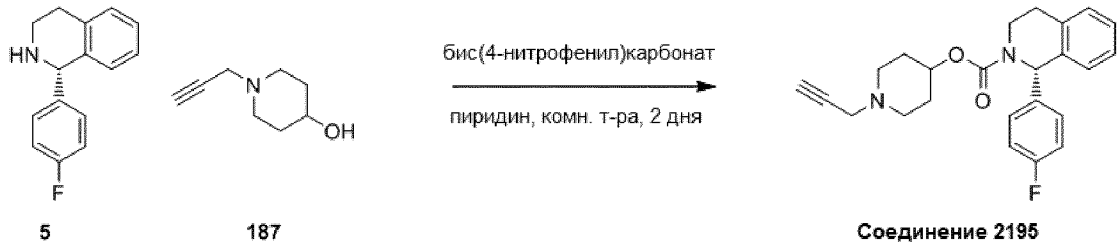

[951] Раствор (1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-4-ил)метанола **186** (100 мг, 0,653 ммоль) и бис(4-нитрофенил)карбоната (199 мг, 0,653 ммоль) в пиридине (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. После наблюдаемого полного превращения в промежуточный карбонат добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (148 мг, 0,653 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали смесь при пониженном давлении и очищали остаток колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 100% этилацетата в пентане) и основной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% А, t=2 мин

30% A, t=17 мин 70% A; t=18 мин 100% A; t=23 мин 100%; обнаружение: 215/265/285 нм) с получением (1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-4-ил)метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2194***.

[952] ***Соединение 2194:*** ЖХМС: 99%, RT 2,98 мин, $(M+H)^+$ 407 (Метод C).

[953] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) смесь ротамеров δ 7,24-7,08 (м, 5H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,99-6,91 (м, 2H), 6,53-6,12 (м, 1H), 4,21-3,91 (м, 3H), 3,31 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,27-3,16 (м, 1H), 3,05-2,87 (м, 3H), 2,76 (дт, *J*=16,1, 4,0 Гц, 1H), 2,29-2,15 (м, 3H), 1,79-1,62 (м, 3H), 1,47-1,33 (м, 2H).

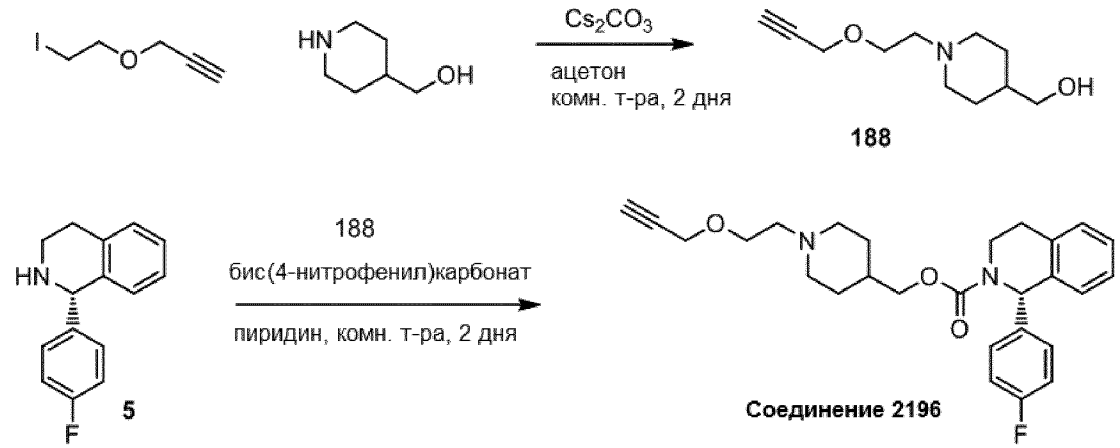
***Схема 57. Синтез соединения 2195***




[954] Обрабатывали 1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-4-ол **187** (100 мг, 0,718 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (163 мг, 0,718 ммоль) в соответствии со способом получения ***соединения 2194***, с получением 1-(проп-2-ин-1-ил)пиперидин-4-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2195***.

[955] ***Соединение 2195.*** ЖХМС: 96%, RT 2,95 мин, $(M+H)^+$ 393 (метод C). $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) смесь ротамеров δ 7,24-7,15 (м, 5H), 7,08-7,00 (м, 1H), 7,00-6,92 (м, 2H), 6,51-6,13 (м, 1H), 4,85-4,69 (м, 1H), 4,27-3,92 (м, 1H), 3,32 (д, *J*=2,5 Гц, 2H), 3,28-3,16 (м, 1H), 3,05-2,90 (м, 1H), 2,86-2,67 (м, 3H), 2,55-2,40 (м, 2H), 2,25 (т, *J*=2,4 Гц, 1H), 2,08-1,90 (м, 2H), 1,90-1,70 (м, 2H).

***Схема 58. Синтез соединения 2196***




[956] Стадия 1: Карбонат цезия (236 мг, 0,724 ммоль) и 3-(2-йодэтокси)проп-1-ин (152 мг, 0,724 ммоль) последовательно добавляли к раствору пиперидин-4-илметанола (83,4 мг, 0,724 ммоль) в ацетоне (5 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 дней. Отфильтровывали твердые вещества и концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением (1-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)пиперидин-4-

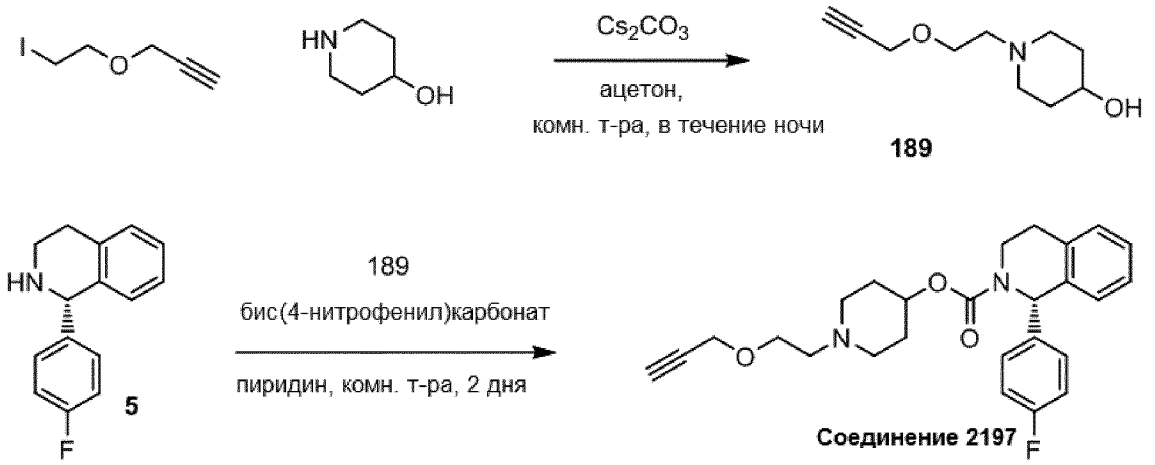
ил)метанола **188** (36 мг) в виде грязновато-белого твердого вещества. $^1$H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,17 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,68 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 3,54-3,45 (м, 2H), 3,06-2,95 (м, 2H), 2,62 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,42 (т, *J*=2,4 Гц, 1H), 2,03 (тд, *J*=11,6, 2,5 Гц, 2H), 1,82-1,42 (м, 4H), 1,36 (тд, *J*=12,3, 3,8 Гц, 2H).

[957] Стадия 2: Обрабатывали (1-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)пиперидин-4-ил)метанол **188** (36 мг, 0,18 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (41 мг, 0,18 ммоль) в соответствии со способом получения ***соединения 2195***, с получением (1-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)пиперидин-4-ил)метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2196***.

[958] ***Соединение 2196:*** ЖХМС: 96%, RT 1,624 мин, $(M+H)^+$ 451 (метод E).

[959] $^1$H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,19 (тдд, *J*=8,9, 6,3, 2,0 Гц, 5H), 7,07-6,88 (м, 3H), 6,38 (с, 1H), 4,17 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 4,00 (кд, *J*=10,6, 6,0 Гц, 3H), 3,66 (т, *J*=5,7 Гц, 2H), 3,21 (ддд, *J*=13,2, 10,7, 4,4 Гц, 1H), 2,96 (тт, *J*=9,0, 4,4 Гц, 3H), 2,75 (дт, *J*=16,2, 4,0 Гц, 1H), 2,60 (т, *J*=5,8 Гц, 2H), 2,41 (т, *J*=2,4 Гц, 1H), 2,00 (тд, *J*=11,7, 2,2 Гц, 2H), 1,74-1,63 (м, 3H), 1,48-1,29 (м, 2H).

***Схема 59. Синтез соединения 2197***




[960] Стадия 1: Карбонат цезия (318 мг, 0,976 ммоль) добавляли к раствору пиперидин-4-ола (98,7 мг, 0,976 ммоль) и 3-(2-йодэтокси)проп-1-ина (205 мг, 0,976 ммоль) в ацетоне (3 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 часов. Отфильтровывали твердые вещества и промывали ацетоном, и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток помещали в диэтиловый эфир и отфильтровывали образовавшиеся твердые вещества, и промывали диэтиловым эфиром. Концентрировали фильтрат при пониженном давлении с получением 1-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)пиперидин-4-ола **189** (109 мг) в виде желтого маслянистого вещества. $^1$H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 4,17 (дд, *J*=2,4, 0,9 Гц, 2H), 3,93-3,49 (м, 3H), 2,97-2,75 (м, 2H), 2,61 (тд, *J*=5,7, 0,9 Гц, 2H), 2,42 (тд, *J*=2,3, 0,9 Гц, 1H), 2,21 (ддд, *J*=12,0, 9,9, 3,1 Гц, 2H), 1,98-1,81 (м, 2H), 1,71-1,50 (м, 2H).

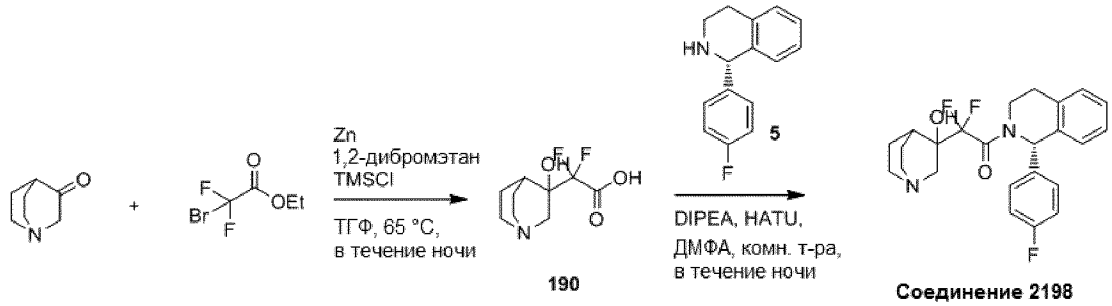
[961] Стадия 2: Обрабатывали 1-(2-(проп-2-ин-1-илокси)этил)пиперидин-4-ол **189** (100 мг, 0,546 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (124 мг, 0,546 ммоль) в соответствии со способом получения ***соединения 2196***, с получением 1-(2-(проп-

2-ин-1-илокси)этил)пиперидин-4-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, ***соединения 2197***.

[962] ***Соединение 2197:*** ЖХМС: 95%, RT 1,64 мин, $(M+H)^+$ 437 (метод E).

[963] $^1$H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) смесь ротамеров δ 7,25-7,10 (м, 5H), 7,08-6,88 (м, 3H), 6,54-6,09 (м, 1H), 4,78 (септет, *J*=4,1 Гц, 1H), 4,27-3,89 (м, 1H) 4,18 (с, 2H), 3,67 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 3,22 (ддд, *J*=13,2, 10,8, 4,3 Гц, 1H), 3,08-2,88 (м, 1H), 2,87-2,67 (м, 3H), 2,62 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,48-2,23 (м, 2H), 2,42 (т, *J*=2,4 Гц, 1H) 2,05-1,89 (м, 2H) 1,88-1,68 (м, 2H).

***Схема 60. Синтез соединения 2198***

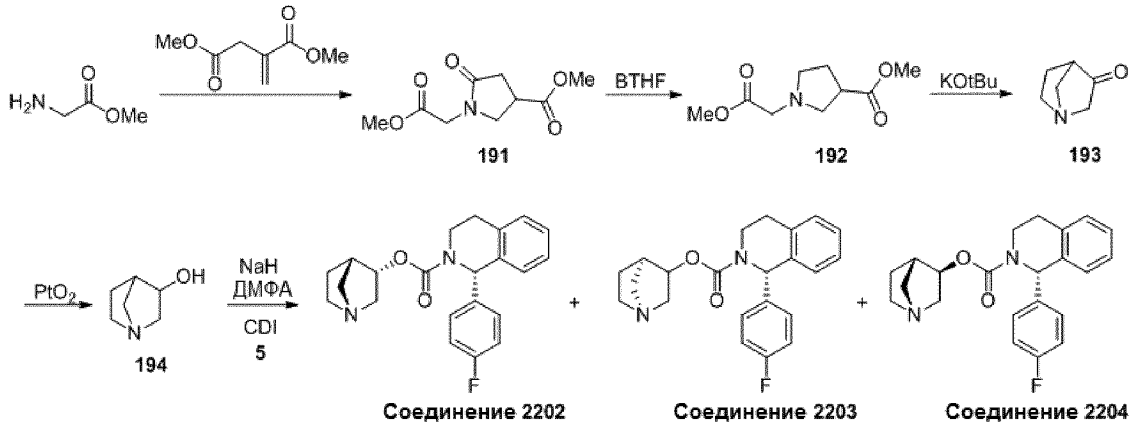



[964] Стадия 1: В атмосфере аргона в высушенную термофеном колбу загружали активированную цинковую пыль (0,334 г, 5,11 ммоль) и дополнительно сушили нагреванием термофеном под потоком аргона в течение 5 минут. Колбу оставляли достигать комнатной температуры и последовательно добавляли безводный тетрагидрофуран (4 мл) и 1,2-дибромэтан (0,011 мл, 0,128 ммоль). Реакционную смесь переносили в предварительно нагретую масляную баню (65 °C). После перемешивания в течение 1 минуты реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Последовательность нагревания/охлаждения повторяли 3 раза. При комнатной температуре по каплям добавляли триметилсилилхлорид (0,016 мл, 0,128 ммоль) и через 20 минут по каплям добавляли этил-2-бром-2,2-дифторацетат (0,328 мл, 2,56 ммоль) (экзотермическая реакция). Реакционную смесь переносили в предварительно нагретую масляную баню (65 °C) и после перемешивания в течение 5 минут оставляли остывать до комнатной температуры. Прекращали перемешивание и добавляли надосадочный раствор в раствор хинуклидин-3-она (0,16 г, 1,278 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 2 мл) в атмосфере аргона. Реакционную колбу переносили в предварительно нагретую масляную баню (65 °C) и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры концентрировали реакционную смесь досуха при пониженном давлении. Остаток растирали с водой и отфильтровывали полученное твердое вещество, и промывали водой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ЖХМС (метод K; градиент: t=0 мин 98% A, t=2.5 мин 98% A; t=15 мин 60% A; t=19,5 мин 60% A, время перерыва 4,5 мин) с получением 2,2-дифтор-2-(3-гидроксихинуклидин-3-ил)уксусной кислоты **190** (80 мг) в виде белого твердого вещества после лиофилизации. ЖХМС: УФ-неактивный, RT 0,2 мин, $(M+H)^+$ 222 (метод A). $^1$H ЯМР (400 МГц, оксид дейтерия) δ 3,84-3,70 (м, 1H), 3,35-3,04 (м, 5H), 2,48-2,43 (м, 1H), 2,27-2,02 (м, 2H), 1,93-1,79 (м, 1H), 1,80-1,63 (м, 1H).

[965] Стадия 2: Добавляли гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний-3-оксида (HATU, 0,109 г, 0,286 ммоль), затем *N, N*-диизопропилэтиламин (0,149 мл, 0,858 ммоль) к суспензии 2,2-дифтор-2-(3-гидроксихинуклидин-3-ил)уксусной кислоты **190** (76 мг, 0,343 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамиде (2,6 мл) в атмосфере аргона. Через 15 минут добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин **5** (65 мг, 0,286 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Разделяли слои и экстрагировали водную фазу тремя порциями этилацетата по 10 мл. Объединенную органическую фазу сушили ($Na_2SO_4$) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 5% метанола в хлороформе) с получением 2,2-дифтор-1-((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(3-гидроксихинуклидин-3-ил)этан-1-она, **соединения 2198**. **Соединение 2198***:* ЖХМС: 98,2%, RT 4,14 мин, $(M+H)^+$ 431 (метод D).

[966] $^1$H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*+оксид дейтерия) δ 7,34-7,20 (м, 3H), 7,20-7,12 (м, 2H), 7,11-6,94 (м, 3H), 6,77 (д, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,32-4,12 (м, 1H), 3,52-3,31 (м, 2H), 3,27-2,94 (м, 6H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,55-2,46 (м, 1H), 2,42-2,28 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 1H), 1,76-1,64 (м, 1H), 1,61-1,44 (м, 1H).

[967] Синтез соединения 2202, соединения 2203 и соединения 2204




[968] *Стадия 1*: К смеси метоксида натрия (2,00 г, 37,9 ммоль) и метанола (9 мл) при 0°C добавляли гидрохлорид метилового эфира глицина (4,76 г, 37,9 ммоль) и диметилитаконат (5,00 г, 31,6 ммоль). Нагревали реакционную смесь при кипении с обратным холодильником в течение 16 часов, затем охлаждали до комнатной температуры. Твердое вещество собирали фильтрованием, промывали дихлорметаном и концентрировали фильтрат. Разбавляли остаток 5 н. раствором HCl (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (4×50 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт использовали напрямую, без дополнительной очистки.

[969] ЖХМС: $(M+H)^+$ =216; время удерживания=1,293 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[970] *Стадия 2*: К раствору метил-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-5-оксопирролидин-3-

карбоксилата (3,40 г, 16,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C добавляли раствор борана в ТГФ (1,0 М/ТГФ) (32,0 мл, 32,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа и затем охлаждали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение еще 12 часов. Реакционную смесь гасили посредством добавления насыщенного раствора карбоната калия (5,52 г в 20 мл $H_2O$) и нагревали при кипении с обратным холодильником еще один час. Удаляли растворитель в вакууме и обрабатывали остаток 5 н. раствором HCl (25 мл). Водный слой промывали дихлорметаном (2 × 30 мл), подщелачивали посредством добавления твердого карбоната калия и экстрагировали дихлорметаном (5 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта.

[971] ЖХМС: $(M+H)^+$ =202; время удерживания=1,060 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[972] *Стадия 3*: К кипящему с обратным холодильником раствору трет-бутоксида калия (2,46 г, 22,0 ммоль) в толуоле (32 мл) по каплям добавляли раствор метил-1-(2-метокси-2-оксоэтил)пирролидин-3-карбоксилата (2,00 г, 10,0 ммоль) в толуоле (10 мл) в течение 1 часа и перемешивали реакционную смесь еще 3 часа при кипении с обратным холодильником. Перемешанную реакционную смесь комнатной температуры охлаждали до -10°C и обрабатывали уксусной кислотой (1,3 мл), и экстрагировали толуольный слой 5 н. раствором HCl (4 × 50 мл). Объединенный кислотный водный слой нагревали до 50°C в течение 8 часов, затем концентрировали в вакууме до половины объема. Реакционную смесь подщелачивали посредством добавления твердого карбоната калия и экстрагировали дихлорметаном (5 × 50 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и растирали с диэтиловым эфиром. После удаления твердого вещества посредством фильтрования концентрировали раствор с получением продукта.

[973] ЖХМС: $(M+H)^+$ =114; время удерживания=0,987 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[974] *Стадия 4*: К раствору 1-азабицикло[2.2.1]гептан-3-она (0,30 г, 2,7 ммоль) в этаноле (2-3 мл) добавляли $PtO_2$ (100 мг, 50% мас.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере водорода. Отфильтровывали катализатор, промывали осадок на фильтре этанолом и концентрировали органический слой при пониженном давлении с получением требуемого продукта.

[975] ЖХМС: $(M+H)^+$ =113; время удерживания=0,876 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[976] *Стадия 5:* К суспензии (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (477 мг, 2,0 ммоль) и NaH (120 мг, 4,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли CDI (324 мг, 2,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 минут и затем вводили 1-азабицикло[2.2.1]гептан-3-ол (226 мг, 2,0 ммоль) и нагревали полученную смесь до 60 °C в течение 6 часов. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EA (3×30 мл) и сушили объединенный органический слой над безводным $Na_2SO_4$. После удаления осушающего агента концентрировали фильтрат с

получением неочищенного маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

[977] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% МА (75%:25%, МА=7,0 М метанольный раствор аммиака) на колонке ENAntioPak® OX-H (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2202** (время удерживания=1,473 мин), **соединения 2203** (время удерживания=1,495 мин), **соединения 2204** (время удерживания=2,413 мин). Стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах известной конфигурации. Стереохимическое назначение у пиперидинового хирального центра присвоено произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[978] **Соединение 2202:** ЖХМС: $(M+H)^+$=366; (214 нм); время удерживания=1,815 мин. ЖХМС, хроматографический метод С, хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,473 мин.

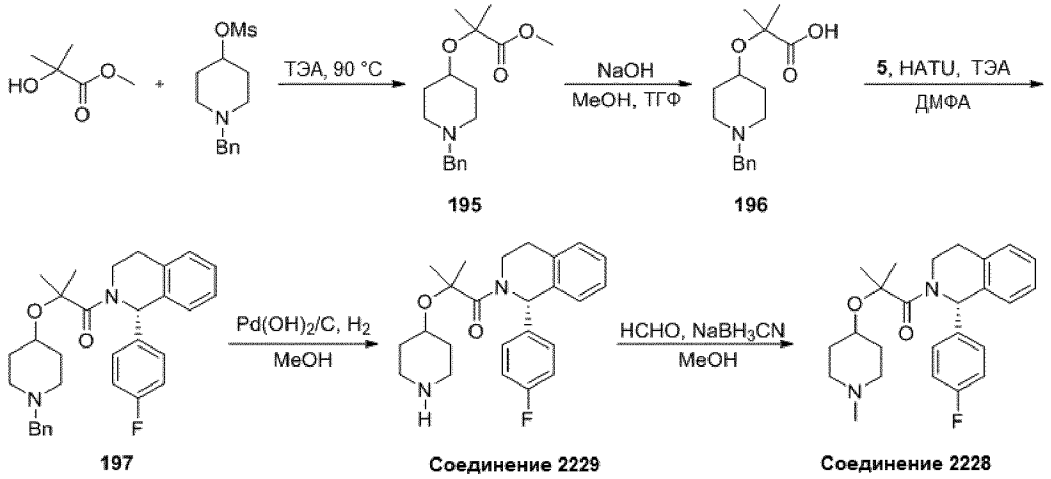
[979] **Соединение 2203:** ЖХМС: $(M+H)^+$=366; (214 нм); время удерживания=1,837 мин. ЖХМС, хроматографический метод С

[980] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,495 мин.

[981] **Соединение 2204:** ЖХМС: $(M+H)^+$=366; (214 нм); время удерживания=1,811 мин. ЖХМС, хроматографический метод С

[982] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,413 мин.

[983] Синтез соединения 2229 и соединения 2228




[984] *Стадия 1:* Смесь метил-2-гидрокси-2-метилпропаноата (2,0 г, 7,4 ммоль), 1-бензилпиперидин-4-илметансульфоната (5,3 г, 44,5 ммоль) и ТЭА (1 мл, 7,4 ммоль) перемешивали при 90°С в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали остаток колоночной хроматографией с получением метил-2-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-2-метилпропаноата.

[985] ЖХМС: $(M+H)^+$=292; время удерживания=1,178 мин. ЖХМС,

хроматографический метод E

[986] *Стадия 2:* NaOH (137 мг, 3,4 ммоль) добавляли к смеси метил-2-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-2-метилпропаноата (200 мг, 0,7 ммоль) в MeOH (0,7 мл), $H_2O$ (0,7 мл) и ТГФ (1,4 мл) при 0 °C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и доводили pH до 3, добавляя 1 н. HCl. После полного удаления растворителя растирали остаток с MeOH (5 мл), фильтровали для удаления твердых веществ и концентрировали в вакууме с получением 2-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-2-метилпропановой кислоты (100 мг) в виде белого твердого вещества.

[987] ЖХМС: $(M+H)^+$=278; время удерживания=1,116 мин. ЖХМС, хроматографический метод E

[988] *Стадия 3:* К раствору 2-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-2-метилпропановой кислоты (100 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (68 мг, 0,3 ммоль), HATU (137 мг, 0,36 ммоль) и ТЭА (0,1 мл, 0,72 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и промывали объединенный органический слой насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением (*S*)-2-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-метилпропан-1-она.

[989] ЖХМС: $(M+H)^+$=487; время удерживания=1,654 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[990] *Стадия 4:* К раствору (*S*)-2-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-2-метилпропан-1-она (80 мг, 0,16 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (20 мг, 10%/C). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-2-метил-2-(пиперидин-4-илокси)пропан-1-она, **соединения 2229**.

[991] **Соединение 2229:** ЖХМС: $(M+H)^+$=397 (214 нм); время удерживания=1,530 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[992] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% MA (70%:30%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,252 мин.

[993] *Стадия 5:* К раствору (*S*)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-2-метил-2-(пиперидин-4-илокси)пропан-1-она (30 мг, 0,075 ммоль) в MeOH (4 мл) добавляли 37% HCHO (12 мг, 0,15 ммоль) и $NaBH_3CN$ (10 мг, 0,15 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. После очистки остатка препаративной ВЭЖХ получали (S)-1-(1-(4-фторфенил(-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-метил-2-(1-метилпиперидин-4-илокси)пропан-1-он, **соединение 2228**.

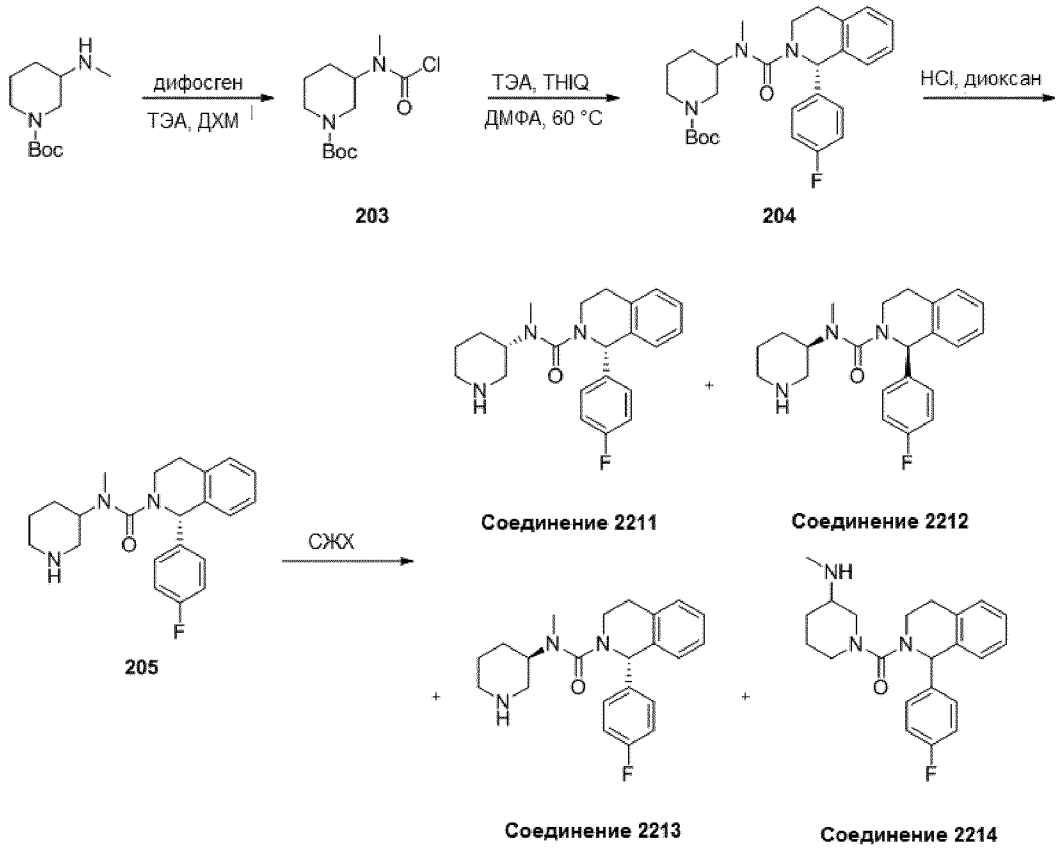
[994] **Соединение 2228:** ЖХМС: $(M+H)^+$=411; (214 нм); время удерживания=1,526 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[995] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% MA (75%:25%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,381 мин.

[996] Соединение 2247 получали таким же способом синтеза, как соединения 2202-2204

[997] **Соединение 2247:** ЖХМС: $(M+H)^+$=409; время удерживания=1,526 мин. Метод F

[998] Синтез соединения 2211, соединения 2212 , соединения 2213 и соединения 2214




[999] *Стадия 1:* К раствору *трет*-бутил-3-(метиламино)пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,4 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТЭА (0,4 мл, 2,8 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут, затем вводили дифосген (0,14 мл, 1,1 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов, затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-*3*-(хлоркарбонил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата, который напрямую использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[1000] *Стадия 2:* К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (200 мг, 0,9 ммоль) и ТЭА (0,6 мл, 4,4 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли раствор *трет*-бутил-3-(хлоркарбонил)метил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (320 мг, 1,2 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов, затем разбавляли этилацетатом (60 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл)

и промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над $Na_2SO_4$ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-3-((*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-пиперидин-1-карбоксилата.

[1001] ЖХМС: $(M-55)^+$=412; время удерживания=2,271 мин. ЖХМС, хроматографический метод E

[1002] *Стадия 3:* К раствору *трет*-бутил-3-((*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,4 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 2 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1S)-1-(4-фторфенил)-N-метил-N-(пиперидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида.

[1003] ЖХМС: $(M+H)^+$=368; время удерживания=1,725 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1004] Разделяли диастереомеры хиральной ВЭЖХ, элюируя смесью н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=70:30, на колонке ENAntioPak® IC (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2211** (время удерживания=7,236 мин), **соединения 2212** (время удерживания=9,236 мин), **соединения 2213** (9,5 мг, время удерживания=11,073 мин) и **соединения 2214** (время удерживания=8,069 мин). Стереохимию присваивали произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1005] **Соединение 2211:** ЖХМС: $(M+H)^+$=368; (214 нм); время удерживания=1,509 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1006] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=12,371 мин.

[1007] **Соединение 2212:** ЖХМС: $(M+H)^+$=368 (214 нм); время удерживания=1,504 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1008] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=16,517 мин.

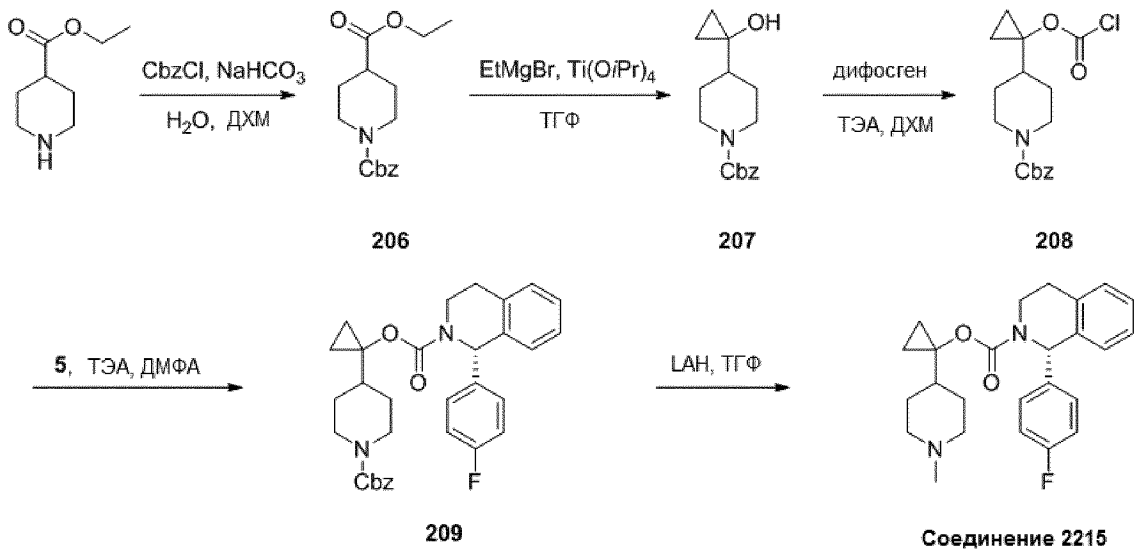
[1009] **Соединение 2213:** ЖХМС: $(M+H)^+$=368; (214 нм); время удерживания=1,505 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1010] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=18,277 мин.

[1011] **Соединение 2214:** ЖХМС: $(M+H)^+$=368; (214 нм); время удерживания=1,505 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1012] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=18,705 мин.

[1013] Синтез соединения 2215




[1014] *Стадия 1:* К раствору этилпиперидин-4-карбоксилата (2,0 г, 12,7 ммоль) в $H_2O$ (25 мл) и ДХМ (25 мл) добавляли $NaHCO_3$ (2,14 г, 25,5 ммоль) и CbzCl (2,2 мл, 15,3 ммоль) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи и затем экстрагировали ДХМ (3×60 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1-бензил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата.

[1015] ЖХМС: $(M+H)^+$=292; время удерживания=2,034 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1016] *Стадия 2:* К раствору 1-бензил-4-этилпиперидин-1,4-дикарбоксилата (1,5 г, 5,2 ммоль) и $Ti(O^iPr)_4$ (3 мл, 10,3 ммоль) в ТГФ (25 мл) по каплям добавляли EtMgBr (15,5 мл, 15,5 ммоль) при 0°C в течение 30 минут. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили $NH_4Cl$ (20 мл) и экстрагировали водный слой этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией с получением бензил-4-(1-гидроксициклопропил)пиперидин-1-карбоксилата.

[1017] ЖХМС: $(M+H)^+$=276; время удерживания=1,708 мин. ЖХМС, хроматографический метод E

[1018] *Стадия 3:* К раствору бензил-4-(1-гидроксициклопропил)пиперидин-1-карбоксилата (350 мг, 1,3 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТЭА (0,35 мл, 2,5 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь в течение 30 минут и затем добавляли дифосген (0,2 мл, 1,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 2 часов и затем концентрировали с получением бензил-4-(1-(хлоркарбонилокси)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата, который использовали напрямую, без дополнительной очистки.

[1019] *Стадия 4:* К раствору (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (170 мг, 0,7 ммоль) и ТЭА (0,52 мл, 3,7 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли раствор бензил-4-(1-(хлоркарбонилокси)циклопропил)пиперидин-1-карбоксилата (380 мг, 1,1 ммоль) в

ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем разбавляли этилацетатом (40 мл) и водой (20 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением (*S*)-1-(1-(бензилоксикарбонил)(пиперидин-4-ил)циклопропил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)карбоксилата.

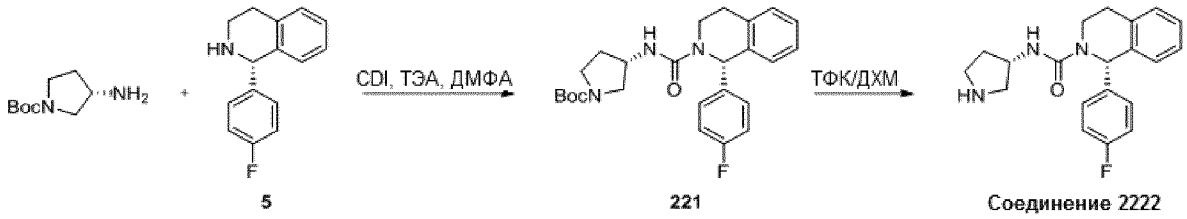
[1020] ЖХМС: $(M+H)^+$=529; время удерживания=2,469 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1021] *Стадия 5:* К раствору (*S*)-1-(1-(бензилоксикарбонил)-пиперидин-4-ил)циклопропил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (201 мг, 1 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли LAH в ТГФ (1 н., 1,1 мл, 1,1 ммоль) при 0 °C. Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем гасили 10 мл насыщенного водного раствора $NH_4Cl$ (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×40 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (*S*)-1-(1-метилпиперидин-4-ил)циклопропил 1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата, **соединения 2215**.

[1022] **Соединение 2215:** ЖХМС: $(M+H)^+$=409; (214 нм); время удерживания=1,585 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1023] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,071 мин.

[1024] Синтез соединения 2222




[1025] *Стадия 1:* Раствор (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (454 мг, 2 ммоль), ТЭА (404 мг, 4 ммоль), (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилата (372 мг, 2 ммоль) и CDI (486 мг, 3 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 часов. Затем смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением светло-желтого маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-трет-бутил-3-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата.

[1026] ЖХМС: CP-0024112-075, (214 нм); время удерживания=1,254 мин. Метод C1

[1027] *Стадия 2:* К раствору (S)-трет-бутил-3-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,27 ммоль) в

ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (0,2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. После концентрирования в вакууме очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (S)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1,3-диона.

[1028] ЖХМС: CP-0024112-078, (214 нм); время удерживания=1,381 мин. Метод C1

[1029] **Соединение 2222**: ЖХМС: $(M+H)^+$= 340; (214 нм); время удерживания=1,381 мин. Метод C1

[1030] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% MA (65%:35%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,71 мин.

[1031] Соединения 2224, 2225, 2226, 2227, 2208, 2209, 2210, 2220, 2221, 2216, 2217, 2218, 2219, 2232, 2233, 2234, 2235, 2223, 2231, 2252, 2282, 2284, 2285, 2286 и 2287 получали таким же способом, как соединение 2222.

[1032] Диастереомеры **соединения 2224** и **соединения 2227**, и **соединения 2225** и **соединения 2226** разделяли хиральной СЖХ, элюируя 35% EtOH с 1% MA на колонке ENAntioPak® IC, с получением **соединения 2224** (время удерживания=1,709 мин) и **соединения 2227** (время удерживания=3,64 мин), **соединения 2225** (время удерживания=2,090 мин) и **соединения 2226** (время удерживания=2,844 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимическое назначение у пирролидинового хирального центра присвоено произвольно на основании порядка хроматографического элюирования.

[1033] **Соединение 2224***:* ЖХМС: $(M+H)^+$ 380,2; время удерживания=1,481 мин. Метод C

[1034] **Соединение 2225***:* ЖХМС: $(M+H)^+$ 380,1; время удерживания=1,483 мин. Метод C

[1035] **Соединение 2226***:* ЖХМС: $(M+H)^+$ 380,2; время удерживания=1,483 мин. Метод C

[1036] **Соединение 2227***:* ЖХМС: $(M+H)^+$ 380,1; время удерживания=1,484 мин. Метод C

[1037] **Соединение 2208:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 394,1; время удерживания=1,599 мин. Метод C

[1038] Диастереомеры **соединения 2209** и **соединения 2210** разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2209** (время удерживания=1,986 мин) и **соединения 2210** (время удерживания=2,918 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимическое назначение у морфолинового хирального центра присвоено произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1039] **Соединение 2209:** ЖХМС: $(M+H)^+$=370; время удерживания=1,555 мин. Метод D

[1040] **Соединение 2210:** ЖХМС: $(M+H)^+$=370; время удерживания=1,553 мин. Метод D

[1041] Диастереомеры **соединения 2220** и **соединения 2221** разделяли хиральной ВЭЖХ, элюируя смесью н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=60:40, на колонке ENAntioPak® AY (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2220** (время удерживания=4,81 мин), **соединения 2221** (время удерживания=7,29 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимическое назначение у пиперидинового хирального центра присвоено произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1042] **Соединение 2220:** ЖХМС: $(M+H)^+$=368; время удерживания=1,348 мин. ЖХМС, хроматографический метод A

[1043] **Соединение 2221:** ЖХМС: $(M+H)^+$=368; время удерживания=1,345 мин. ЖХМС, хроматографический метод A

[1044] Диастереомеры **соединения 2216** и **соединения 2217**, и **соединения 2218** и **соединения 2219** разделяли хиральной СЖХ, элюируя 30% EtOH с 1% MA на колонке ENAntioPak® IE, с получением **соединения 2216** (время удерживания=2,509 мин) и **соединения 2217** (время удерживания=2,985 мин), и **соединения 2218** (время удерживания=1,691 мин) и **соединения 2219** (время удерживания=2,360 мин). Стереохимия присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[1045] **Соединение 2216:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 354,1; время удерживания=1,645 мин. Метод C

[1046] **Соединение 2217:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 354,1; время удерживания=1,655 мин. Метод C

[1047] **Соединение 2218:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 354,1; время удерживания=1,697 мин. Метод C

[1048] **Соединение 2219:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 354,1; время удерживания=1,701 мин. Метод C

[1049] Диастереомеры **соединения 2232** и **соединения 2233** и **соединения 2234** и **соединения 2235** разделяли хиральной ВЭЖХ, элюируя смесью н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=70:30, на колонке ENAntioPak® AY-H (250*4,6 мм, 5 мкм) с получением **соединения 2232** (время удерживания=5,972 мин) и **соединения 2233** (время удерживания=7,089 мин), и **соединения 2234** (время удерживания=5,768 мин) и **соединения 2235** (время удерживания=7,068 мин). Стереохимия присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[1050] **Соединение 2232:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 354,1; время удерживания=1,457 мин. Метод C

[1051] **Соединение 2233:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 354,1; время удерживания=1,454 мин. Метод C

[1052] **Соединение 2234:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 354,1; время удерживания=1,683 мин. Метод C

[1053] **Соединение 2235:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 354,1; время удерживания=1,680 мин. Метод C

[1054] **Соединение 2223:** ЖХМС: $(M+H)^{+=}$340; время удерживания=1,521 мин. Метод C

[1055] **Соединение 2231:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 358,1; время удерживания=1,577 мин. Метод C

[1056] **Соединение 2252:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 380,1; время удерживания=1,474 мин. Метод C

[1057] **Соединение 2282:** ЖХМС: $(M+H)^{+}$=354; время удерживания=1,364 мин. Метод E

[1058] Диастереомеры **соединения 2284** и **соединения 2285** разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащего 1% метанольного раствора аммиака, на колонке Daicel® AD (20×250 мм, 10 мкм) с получением **соединения 2284** и **соединения 2285**. Стереохимическое назначение (S) у пирролидинового хирального центра основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимия в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1059] **Соединение 2284:** ЖХМС: $(M+H)^+$=340; время удерживания=1,373 мин. Метод B

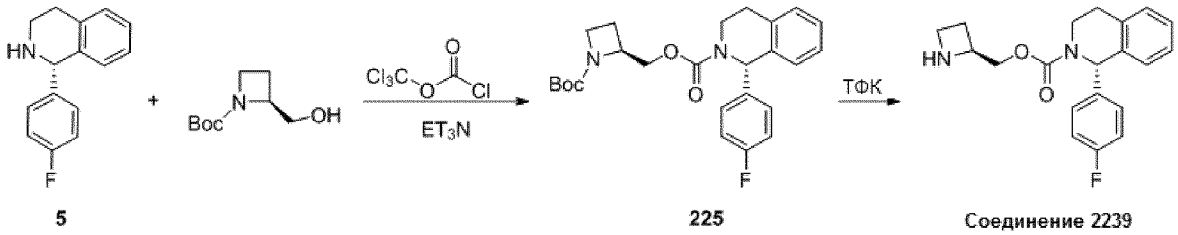
[1060] **Соединение 2285:** ЖХМС: $(M+H)^+$=340; время удерживания=1,372 мин. Метод B

[1061] Диастереомеры **соединения 2286** и **соединения 2287** разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащего 1% метанольный раствор аммиака, на колонке Daicel® AD (20×250 мм, 10 мкм) с получением **соединения 2286** и **соединения 2287**. Стереохимическое назначение (R) у пирролидинового хирального центра основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимия в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1062] **Соединение 2286:** ЖХМС: $(M+H)^+$=340; время удерживания=1,371 мин. Метод B

[1063] **Соединение 2287:** ЖХМС: $(M+H)^+$=340; время удерживания=1,371 мин. Метод B

[1064] Синтез соединения 2239




[1065] *Стадия 1:* К раствору (S)-трет-бутил-2-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (187 мг, 1,0 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли трихлорметилкарбонохлоридат (198 мг, 1,0 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества, которое растворяли в ДМФА (5 мл). К раствору ДМФА добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (227 мг, 1,0 ммоль) и ТЭА (303 мг, 3,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 90°C в течение ночи. Охлаждали смесь до 25°C и добавляли воду (10 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (3×20 мл) и промывали объединенную органическую фазу насыщенным солевым раствором (3×15 мл), сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Его очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-ил)метил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

[1066] ЖХМС: $(M-55)^+$=385; время удерживания=1,850 мин. ЖХМС, хроматографический метод C

[1067] *Стадия 2:* К раствору (S)-((S)-1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-2-ил)метил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (220 мг, 0,5 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, концентрировали и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением (S)-(S)-азетидин-2-илметил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

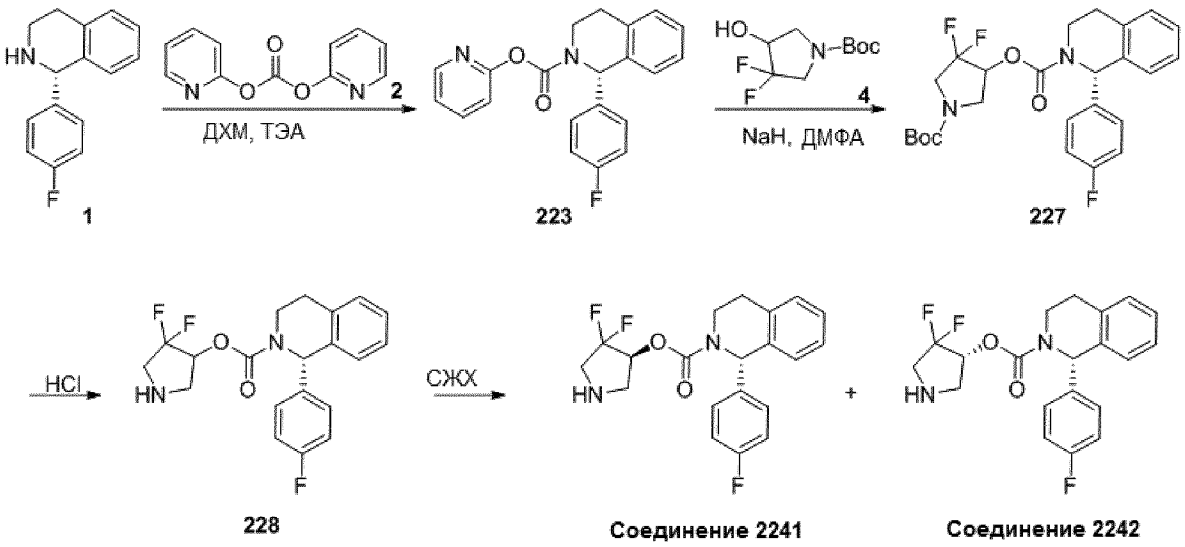
[1068] ЖХМС: $(M+H)^+$=341; время удерживания=1,401 мин. ЖХМС, хроматографический метод A

[1069] **Соединение 2239:** ЖХМС: $(M+H)^+$=341; (214 нм); время удерживания=1,400 мин. ЖХМС, хроматографический метод A

[1070] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% MA (65%:35%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=1,164 мин.

[1071] Соединение 2240 получали таким же способом синтеза, как соединение 2239. **Соединение 2240:** ЖХМС: $(M+H)^+$=341; время удерживания=1,386 мин. Метод A

[1072] Синтез соединения 2241 и соединения 2242




[1073] *Стадия 1*: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0,5 г, 2,2 ммоль) и ТЭА (0,92 мл, 6,6 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли ди(пиридин-2-ил)карбонат (0,95 г, 4,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Затем разбавляли смесь ДХМ (60 мл) и промывали водой (20 мл x 2) и насыщенным солевым раствором (20 мл x 2). Органический слой сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного пиридин-2-ил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, который напрямую использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[1074] ЖХМС: $(M+1)^+$=349; время удерживания=1,822 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[1075] *Стадия 2*: К раствору трет-бутил-3,3-дифтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (0,3 г, 1,34 ммоль) в сухом ДМФА (8 мл) добавляли NaH (108 мг, 2,96 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь в течение 1 часа, затем добавляли раствор пиридин-2-ил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (0,515 г, 1,48 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл). Нагревали реакционную смесь до 70°C в течение 1 часа, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(1S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

[1076] ЖХМС: $(M-55)^+$ =422; время удерживания=2,007 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[1077] *Стадия 3*: К раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил-(1S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (450 мг, 0,9 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl (1 мл, 3,6 ммоль, 4 M в диоксане) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении и растворяли остаток в воде (20 мл). pH смеси доводили до 8 посредством добавления $NaHCO_3$ и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Органическую фазу промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над

$Na_2SO_4$ и фильтровали. Концентрировали фильтрат с получением 4,4-дифторпирролидин-3-ил-(1S)-1-(4-фторфенил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

[1078] ЖХМС: $(M+1)^+$=377; время удерживания=1,520 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[1079] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке Daicel® AD (20×250 мм, 10 мкм) с получением **соединения 2241** и **соединения 2242**. Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимия у пирролидинового хирального центра присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1080] **Соединение 2241:** ЖХМС: $(M+H)^+$=377; время удерживания=1,857 мин. ЖХМС, хроматографический метод C

[1081] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака (85%:15%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,143 мин).

[1082] **Соединение 2242:** ЖХМС: $(M+H)^+$=377; время удерживания=1,866 мин. ЖХМС, хроматографический метод C

[1083] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака (85%:15%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,290 мин).

[1084] Соединения 2230, 2255 и 2256 получали таким же способом синтеза, как соединения 2241 и 2242.

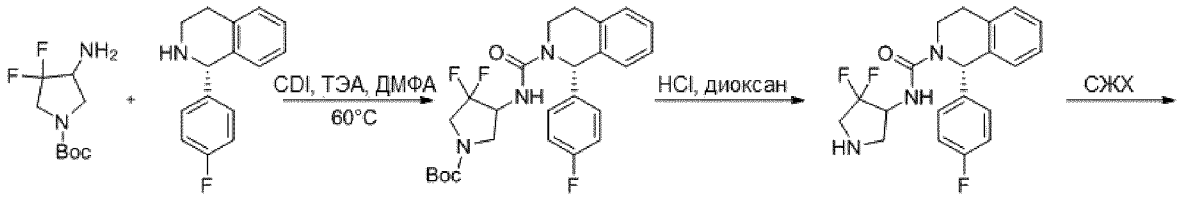
[1085] **Соединение 2230:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 355,2; чистота=98,69% (214 нм); время удерживания=1,488 мин. Метод C

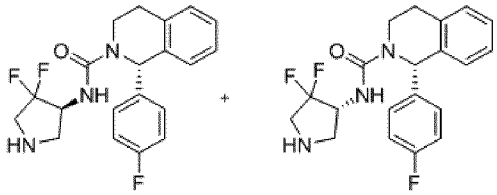
[1086] Диастереомеры **соединения 2255** и **соединения 2256** разделяли хиральной ВЭЖХ, элюируя смесью н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=70:30 на колонке ENAntioPak® IE (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2255** (время удерживания=10,420 мин) и **соединения 2256** (время удерживания=9,347 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимия у пирролидинового хирального центра присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1087] **Соединение 2255:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 373,1; время удерживания=1,460 мин. Метод C

[1088] **Соединение 2256:** ЖХМС: $(M+H)^+$ 373,1; время удерживания=1,468 мин. Метод C

[1089] Синтез соединения 2243 и соединения 2244



**Соединение 2243** **Соединение 2244**

[1090] *Стадия 1:* К раствору *трет*-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (220 мг, 1 ммоль) и ТЭА (0,18 мл, 1,3 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (150 мг, 0,66 ммоль) и CDI (214 мг, 1,3 ммоль) и перемешивали полученную реакционную смесь при 60°C в течение 2 часов. Разбавляли смесь этилацетатом (60 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением *трет*-бутил-3,3-дифтор-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата.

[1091] ЖХМС: $(M-55)^+$=420; время удерживания=1,870 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1092] *Стадия 2:* К раствору *трет*-бутил-3,3-дифтор-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,4 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 2 мл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1*S*)-*N*-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида.

[1093] ЖХМС: $(M+H)^+$=376; время удерживания=1,490 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1094] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке ENAntioPak® AD (20*250 мм, 10 мкм) с получением **соединения 2243** (время удерживания=3,101 мин) и **соединения 2244** (время удерживания=1,651 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимия у пирролидинового хирального центра присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1095] **Соединение 2243:** ЖХМС: $(M+H)^+$=376; (214 нм); время удерживания=1,493 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1096] Хиральная СЖХ: $CO_2$/EtOH, содержащий 1% MA (55%:45%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,444 мин.

[1097] **Соединение 2244:** ЖХМС: $(M+H)^+$=376; (214 нм); время удерживания=1,502 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1098] Хиральная СЖХ: $CO_2$/EtOH, содержащий 1% MA (55%:45%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,762 мин.

[1099] Соединения 2280, 2281, 2273 и 2268 получали таким же способом синтеза, как соединения 2243 и 2244.

[1100] Диастереомеры **соединения 2280** и **соединения 2281** разделяли хиральной СЖЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® AD (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2280** (время удерживания=0,911 мин), **соединения 2281** (время удерживания=2,225 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимия у пирролидинового хирального центра присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

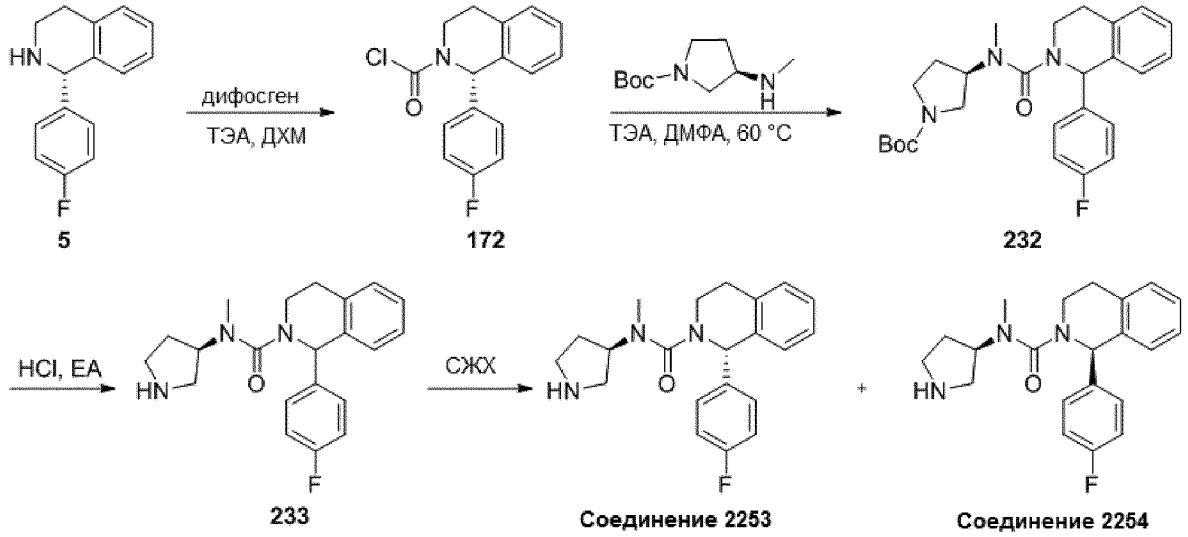
[1101] **Соединение 2280:** ЖХМС: $(M+H)^+$=366; время удерживания=1,511 мин. Метод F

[1102] **Соединение 2281:** ЖХМС: $(M+H)^+$=366; время удерживания=1,529 мин. Метод F

[1103] **Соединение 2273:** ЖХМС: $(M+H)^+$=368; время удерживания=1,439 мин. Метод F

[1104] **Соединение 2268:** ЖХМС: $(M+H)^+$=368; время удерживания=1,417 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1105] Синтез соединения 2253 и соединения 2254




[1106] *Стадия 1:* К раствору (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина

(200 мг, 0,9 ммоль) и ТЭА (0,24 мл, 1,7 ммоль) в ДХМ (4 мл) при 0°С добавляли дифосген (0,14 мл, 1,1 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонилхлорида, который напрямую использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[1107] *Стадия 2:* К раствору (*R*)-*трет*-бутил-3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,7 ммоль) и ТЭА (0,5 мл, 3,7 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонилхлорида (240 мг, 0,8 ммоль) в ДМФА (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при 60 °С в течение 2 часов и затем разбавляли этилацетатом (60 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией с получением (*R*)-*трет*-бутил-3-((*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата.

[1108] ЖХМС: $(M-55)^+$=398; время удерживания=2,207 мин. ЖХМС, хроматографический метод E

[1109] *Стадия 3:* К раствору *трет*-бутил-3-((*S*)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,44 ммоль) в этилацетате (2 мл) HCl в этилацетате (3 н., 4 мл) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-фторфенил)-N-метил-((R)-пирролин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида.

[1110] ЖХМС: $(M+H)^+$=354; время удерживания=1,500 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1111] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2253** (время удерживания=1,51 мин), **соединения 2254** (время удерживания=2,59 мин). Стереохимическое назначение (*R*) у пирролидинового хирального центра является абсолютным на основании исходных материалов; стереохимическое назначение в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоено произвольно на основании порядка хроматографического элюиования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[1112] **Соединение 2253:** ЖХМС: $(M+H)^+$=354; (214 нм); время удерживания=1,500 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1113] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака (60%:40%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,510 мин.

[1114] **Соединение 2254:** ЖХМС: $(M+H)^+$=354; (214 нм); время удерживания=1,499 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1115] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака (60%:40%), на

колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,590 мин.

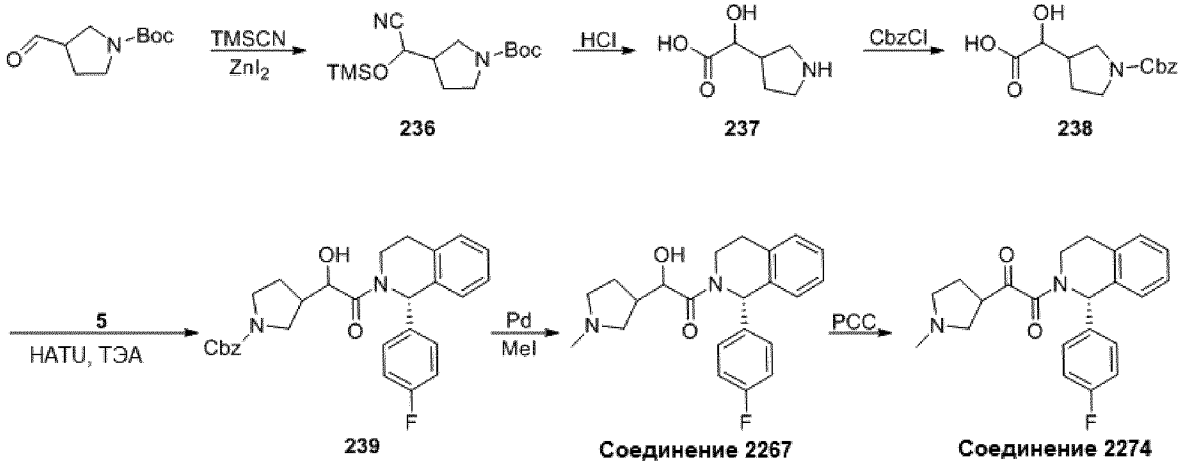
[1116] Получали таким же способом синтеза, как соединение 2253.

[1117] Диастереомеры **соединения 2248** и **соединения 2249** разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм) с получением **соединения 2248** (время удерживания=1,64 мин), **соединения 2249** (время удерживания=2,1 мин). Стереохимическое назначение (*S*) у пирролидинового хирального центра является абсолютным на основании исходных материалов; стереохимия в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с диастереомерами родственных аналогов известной конфигурации.

[1118] **Соединение 2248:** ЖХМС: $(M+H)^+$=354; время удерживания=1,503 мин. Метод F

[1119] **Соединение 2249:** ЖХМС: $(M+H)^+$=354; время удерживания=1,498 мин. Метод F

[1120] Синтез соединения 2274 и соединения 2267




[1121] *Стадия 1:* К раствору трет-бутил-3-формилпирролидин-1-карбоксилата (3,98 г, 20,0 ммоль) в безводном ДХМ (60 мл) добавляли TMSCN (2,38 г, 24,0 ммоль) и $ZnI_2$ (319 мг, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта трет-бутил-3-(циано(триметилсилилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата, который напрямую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

[1122] ЖХМС: $(M+H)^+$=299; время удерживания=1,551 мин. ЖХМС, хроматографический метод E

[1123] *Стадия 2:* Суспензию трет-бутил-3-(циано(триметилсилилокси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (5,96 г, 20 ммоль) в концентрированной HCl (20 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи. Концентрировали смесь при пониженном давлении с получением неочищенной 2-гидрокси-2-(пирролидин-3-ил)уксусной кислоты, которую напрямую использовали на следующей стадии.

[1124] ЖХМС: $(M+H)^+$=160; время удерживания=0,392 мин. ЖХМС, хроматографический метод E

[1125] *Стадия 3:* К раствору 2-гидрокси-2-(пирролидин-3-ил)уксусной кислоты (1,45 г, 10,0 ммоль) в смеси ТГФ и $H_2O$ (45 мл, 2:1) добавляли $Na_2CO_3$ (2,12 г, 20,0 ммоль) и бензилкарбонохлоридат (2,55 г, 15,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем экстрагировали смесь ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 2-(1-(бензилоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2-гидроксиуксусной кислоты.

[1126] ЖХМС: $(M+Na)^+$=302; время удерживания=1,390 мин. ЖХМС, хроматографический метод E

[1127] *Стадия 4:* К раствору 2-(1-(бензилоксикарбонил)пирролидин-3-ил)-2-гидроксиуксусной кислоты (831 мг, 3,0 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (749 мг, 3,3 ммоль), HATU (1,254 г, 3,3 ммоль) и $Et_3N$ (606 мг, 6,0 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли EA (10 мл) и промывали насыщенным раствором $NH_4Cl$ (2×10 мл), затем насыщенным солевым раствором (2×10 мл). Органическую фазу сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением продукта.

[1128] ЖХМС: $(M+H)^+$=489; время удерживания=2,093 мин. ЖХМС, хроматографический метод E

[1129] *Стадия 5:* К раствору бензил-3-(2-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-1-гидрокси-2-оксоэтил)пирролидин-1-карбоксилата (976 мг, 2,0 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (100,0 мг, 10% мас.) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и добавляли к фильтрату MeI (284 мг, 2,0 ммоль). Перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали. Очищали остаток препаративной ВЭЖХ с получением 1-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидрокси-2-(пирролидин-3-ил)этанона.

[1130] ЖХМС: $(M+H)^+$=355; время удерживания=1,433 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[1131] **Соединение 2267:** ЖХМС: $(M+H)^+$=369; время удерживания=1,427 мин. ЖХМС, хроматографический метод C2

[1132] *Стадия 6:* К раствору 1-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидрокси-2-(1-метилпирролидин-3-ил)этанона (73 мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли PCC (130 мг, 0,6 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение ночи, затем добавляли воду и экстрагировали смесь ДХМ. Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-(1-метилпирролидин-3-ил)этан-1,2-

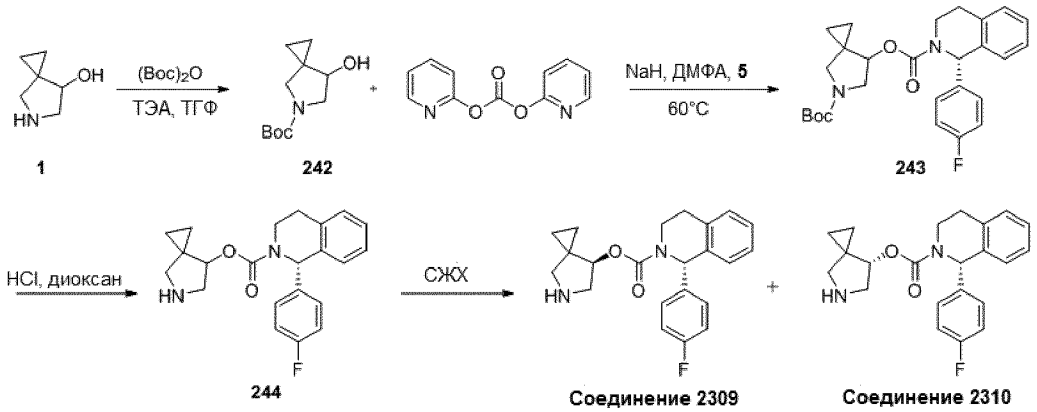
диона.

[1133] ЖХМС: $(M+H)^+$=367; время удерживания=1,901 мин. ЖХМС, хроматографический метод C

[1134] **Соединение 2274:** ЖХМС: $(M+H)^+$=367; время удерживания=1,902 мин. ЖХМС, хроматографический метод C

[1135] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака (65%:35%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,264 мин.

[1136] Синтез соединения 2309 и соединения 2310




[1137] *Стадия 1:* К раствору гидрохлорида 5-азаспиро[2.4]гептан-7-ола (150 мг, 1,0 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли ТЭА (0,28 мл, 2,0 ммоль) и $(Boc)_2O$ (229 мг, 1,05 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 5% MeOH/ДХМ, с получением N-Boc-защищенного 5-азаспиро[2.4]гептан-7-ола.

[1138] ЖХМС: $(M-55)^+$=158; время удерживания=1,273 мин. ЖХМС, хроматографический метод C

[1139] *Стадия 2:* К раствору N-Boc-защищенного 5-азаспиро[2.4]гептан-7-ола (150 мг, 0,7 ммоль), (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (106 мг, 0,5 ммоль) и дипиридин-2-илкарбоната (152 мг, 0,7 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (75 мг, 1,9 ммоль) при 60 °C. После перемешивания смесь при указанной температуре в течение 3 часов разбавляли смесь этилацетатом (60 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×50 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Очищали остаток колоночной хроматографией с получением 5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил-(1S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

[1140] ЖХМС: $(M-55)^+$=411; время удерживания=2,041 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1141] *Стадия 3:* К раствору 5-(трет-бутоксикарбонил)-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил-(1*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (80 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 2 мл) при 0 °C. Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил-(1S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата.

[1142] ЖХМС: $(M+H)^+$=367; время удерживания=1,522 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1143] Диастереомеры разделяли хиральной ВЭЖХ, элюируя смесью н-гексан (0,1% ДЭА)/EtOH (0,1% ДЭА) на колонке ENAntioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2309** (время удерживания=19,295 мин), **соединения 2310** (время удерживания=10,459 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимия у пирролидинового хирального центра присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

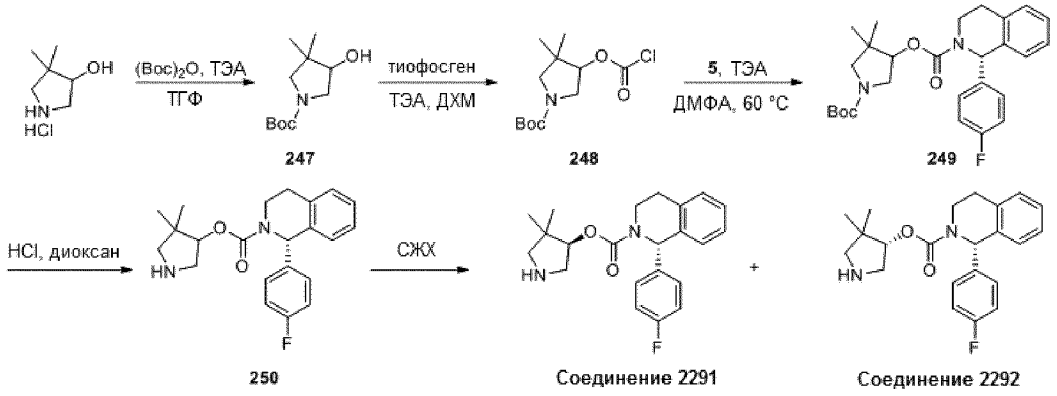
[1144] **Соединение 2309:** ЖХМС: $(M+H)^+$=367; (214 нм); время удерживания=1,521 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1145] Хиральная ВЭЖХ: н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=70:30 на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=19,295 мин.

[1146] **Соединение 2310:** ЖХМС: $(M+H)^+$=367; (214 нм); время удерживания=1,519 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1147] Хиральная ВЭЖХ: н-гексан (0,1% ДЭА):EtOH (0,1% ДЭА)=70:30 на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=10,459 мин.

[1148] Синтез соединения 2291 и соединения 2292




[1149] *Стадия 1:* К раствору гидрохлорида 4,4-диметилпирролидин-3-ола (300 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляли ТЭА (0,55 мл, 4,0 ммоль) и $(Boc)_2O$ (453 мг, 2,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ДХМ: MeOH, 20 : 1) с получением *трет*-бутил-4-гидрокси-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилата.

[1150] ЖХМС: $(M-55)^+$=160; время удерживания=1,522 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1151] *Стадия 2:* К раствору *трет*-бутил-4-гидрокси-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилата **2** (200 мг, 0,9 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (0,26 мл, 1,9 ммоль) и дифосген (0,15 мл, 1,2 ммоль) при 0 °C. Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов и затем концентрировали с получением неочищенного *трет*-бутил-4-(хлоркарбонилокси)-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилата, который напрямую использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[1152] *Стадия 3:* К раствору (S)-1-(4-Фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (120 мг, 0,5 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли ТЭА (0,15 мл, 1,1 ммоль) и раствор *трет*-бутил-4-(хлоркарбонилокси)-3,3-диметилпирролидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,8 ммоль) в ДМФА (2 мл). Перемешивали реакционную смесь при 60 °C в течение 2 часов и затем разбавляли этилацетатом (60 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением (1S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-диметилпирролидин-3-ил-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

[1153] ЖХМС: $(M-55)^+$=413; время удерживания=2,066 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1154] *Стадия 4:* К раствору (1*S*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)-4,4-диметилпирролидин-3-ил-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (150 мг, 0,3 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4 н., 2 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением (1*S*)-1-(4-фторфенил)-N-метил-N-(пиперидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида.

[1155] ЖХМС: $(M+H)^+$=369; время удерживания=1,552 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1156] Указанные диастереомеры разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/MeOH, содержащим 0,2% метанольного раствора аммиака, на колонке EnantioPak® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2291** (время удерживания=1,251 мин), **соединения 2292** (время удерживания=0,832 мин). Стереохимическое назначение (S) в положении 1 тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимия у пирролидинового хирального центра присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1157] **Соединение 2291:** ЖХМС: $(M+H)^+$=369; (214 нм); время удерживания=1,547 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

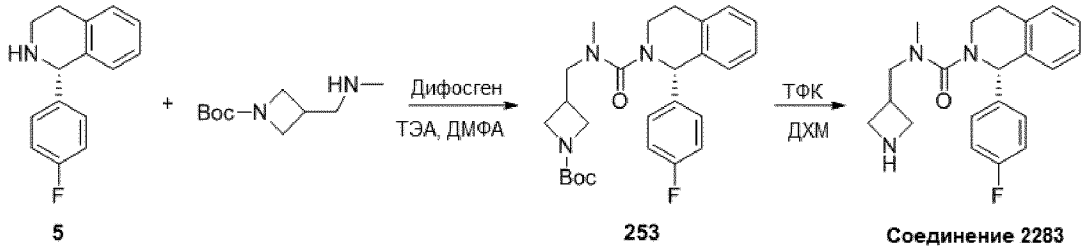
[1158] Хиральная СЖХ: $CO_2$/IPA, содержащий 1% аммиака (60%:40%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,251 мин.

[1159] **Соединение 2292:** ЖХМС: $(M+H)^+$=369; (214 нм); время удерживания=1,577

мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1160] Хиральная СЖХ: $CO_2$/IPA, содержащий 1% аммиака (60%:40%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=0,832 мин.

[1161] Синтез соединения 2283




[1162] *Стадия 1:* К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (400 мг, 1,76 ммоль) в сухом $CH_3CN$ (10 мл) добавляли дифосген (0,32 мл, 2,64 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем концентрировали и растворяли остаток в сухом ДМФА (10 мл). Добавляли трет-бутил-3-((метиламино)метил)азетидин-1-карбоксилат (0,35 г, 1,76 ммоль) и ТЭА (0,86 мл, 6,16 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. К смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали смесь EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором и сушили над $Na_2SO_4$. Фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-(S)-3-((1-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)азетидин-1-карбоксилата.

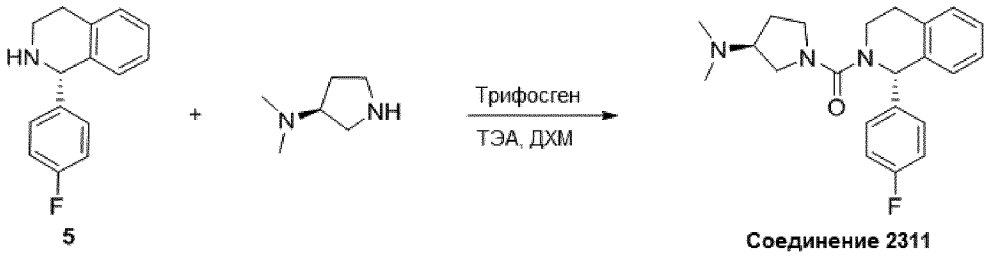
[1163] ЖХМС: $(M+1)^+$=454; время удерживания=1,899 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[1164] *Стадия 2:* К раствору трет-бутил-(S)-3-((1-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)азетидин-1-карбоксилата (446 мг, 0,98 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФК (1 мл) при 0 °C. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 3 часов и затем концентрировали. Остаток растворяли в воде и доводили pH до 10, добавляя NaOH. Экстрагировали смесь ДХМ (30 мл x 3), объединенную органическую фазу концентрировали и очищали неочищенный остаток препаративной ВЭЖХ с получением (S)-N-(азетидин-3-илметил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида.

[1165] **Соединение 2283**: ЖХМС: $(M+H)^+$ =354; (214 нм); время удерживания=1,552 мин. ЖХМС, хроматографический метод C

[1166] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% аммиака (60%:40%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6×100 мм, 5 мкм), время удерживания=0,490 мин.

[1167] Синтез соединения 2311




[1168] *Стадия 1:* К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (136 мг, 0,6 ммоль) и $Et_3N$ (120 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (2 мл) в атмосфере азота медленно добавляли трифосген (59 мг, 0,2 ммоль). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение одного часа и затем концентрировали с получением неочищенного (S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбонилхлорида. Полученное промежуточное соединение растворяли в ДХМ (1 мл) и добавляли к раствору (R)-N, N-диметилпирролидин-3-амина (68 мг, 0,6 ммоль) и $Et_3N$ (62 мг, 0,6 ммоль) в ДХМ (2 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду, чтобы погасить реакцию, и экстрагировали смесь ДХМ. Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением ((R)-3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[1169] ЖХМС: $(M+H)^+$=368; время удерживания=1,821 мин. ЖХМС, хроматографический метод C

[1170] **Соединение 2311:** ЖХМС: $(M+H)^+$=368; чистота=100% (214 нм); время удерживания=1,821 мин. ЖХМС, хроматографический метод C

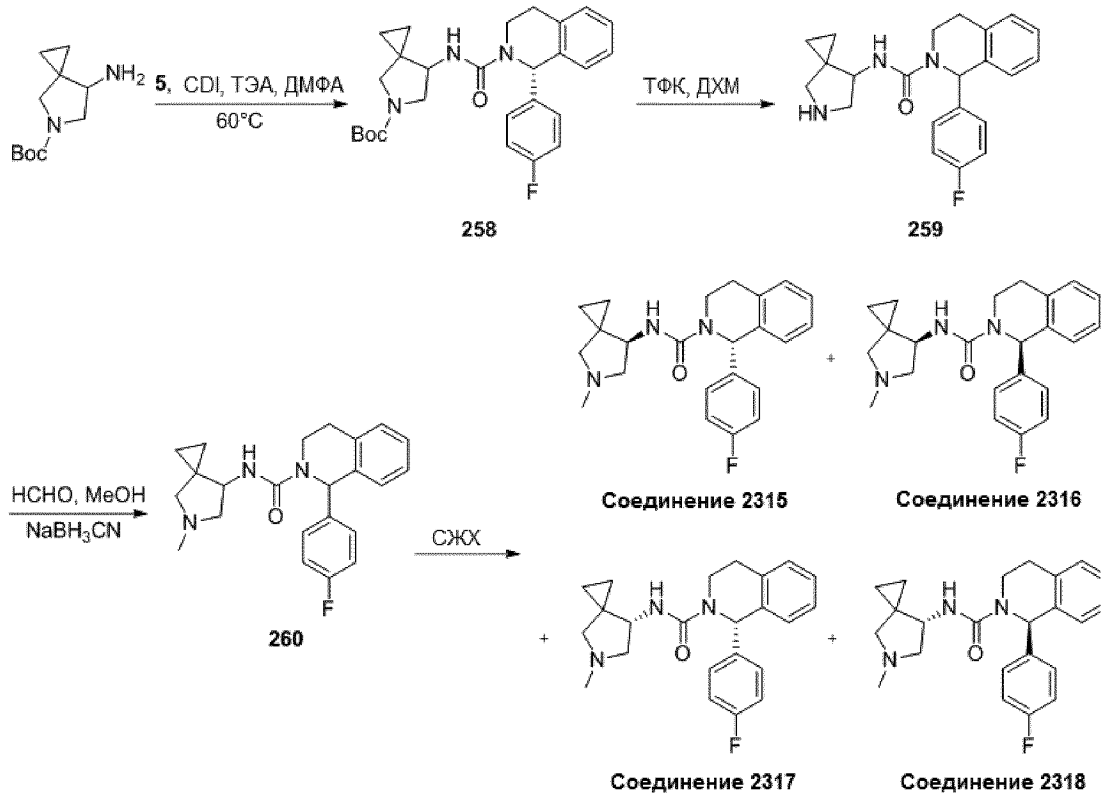
[1171] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH содержащий 0,2% аммиака (75%:25%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*250 мм, 5 мкм), время удерживания=2,690 мин.

[1172]

[1173] Соединение 2312 получали таким же способом синтеза, как соединение 2311.

[1174] **Соединение 2312:** ЖХМС: $(M+H)^+$=368; время удерживания=1,806 мин. Метод C

[1175] Синтез соединения 2315, соединения 2316, соединения 2317, и соединения 2318




[1176] *Стадия 1:* К раствору *трет*-бутил-7-амино-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (180 мг, 1,3 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЭА (0,18 мл, 1,3 ммоль), (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (150 мг, 0,66 ммоль) и CDI (214 мг, 1,3 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивалипри 60 °C в течение 2 часов и затем разбавляли этилацетатом (60 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией с получением трет-бутил-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата.

[1177] ЖХМС: $(M+H)^+$=465; время удерживания=1,888 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1178] *Стадия 2:* К раствору *трет*-бутил-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-5-азаспиро[2.4]гептан-5-карбоксилата (150 мг, 0,3 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (1 мл) при 0°C и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с получением 1-(4-фторфенил-N-(4-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида.

[1179] ЖХМС: $(M+H)^+$=366; время удерживания=1,511 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1180] *Стадия 3:* К смеси 1-(4-фторфенил)-*N*-(5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (100 мг, 0,27 ммоль) и 37% $CH_2O$ (44 мг, 0,54 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли $NaBH_3CN$ (34 мг, 0,54 ммоль) при 0°C и перемешивали

смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-фторфенил)-*N*-(5-метил-5-азаспиро[2.4]гептан-7-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида.

[1181] ЖХМС: $(M+H)^+$=380; время удерживания=1,522 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1182] Диастереомеры разделяли хиральной ВЭЖХ, элюируя смесью н-гексан (0,1% ДЭА) : EtOH (0,1% ДЭА) на колонке ENAntioPak® AD (4,6*250 мм, 5 мкм), с получением **соединения 2315** (6,6 мг, время удерживания=1,091 мин), **соединения 2316** (14,9 мг, время удерживания=2,451 мин), **соединения 2317** (11,2 мг, время удерживания=0,708 мин) и **соединения 2318** (9,1 мг, время удерживания=1,466 мин). Стереохимия у пирролидинового и THIQ хирального центров присвоена произвольно на основании порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1183] **Соединение 2315:** ЖХМС: $(M+H)^+$=380; (214 нм); время удерживания=1,493 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1184] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% MA (65%:35%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,981 мин.

[1185] **Соединение 2316:** ЖХМС: $(M+H)^+$=380; (214 нм); время удерживания=1,509 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1186] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% MA (65%:35%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,267 мин.

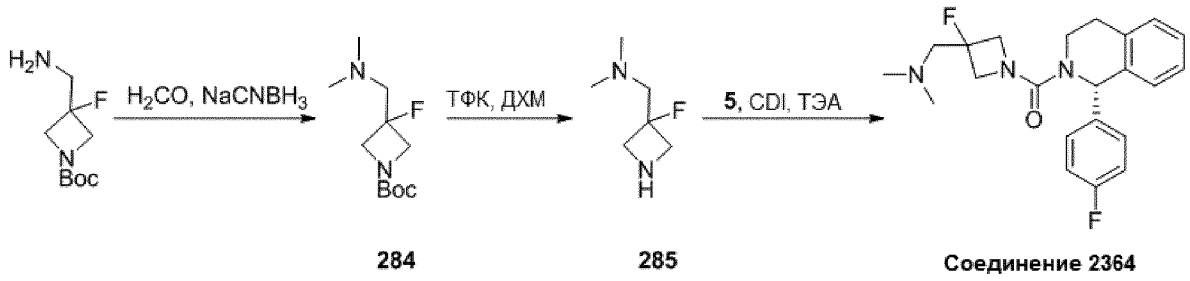
[1187] **Соединение 2317:** ЖХМС: $(M+H)^+$=380; (214 нм); время удерживания=1,499 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1188] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,25 MA (65%:35%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=1,064 мин.

[1189] **Соединение 2318:** ЖХМС: $(M+H)^+$=380; (214 нм); время удерживания=1,489 мин. ЖХМС, хроматографический метод F

[1190] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% MA (65%:35%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,684 мин.

[1191] Синтез соединения 2364




[1192] *Стадия 1*: К раствору трет-бутил-3-(аминометил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (204 мг, 1,0 ммоль) и формальдегида (35% мас./% мас.) (900 мг, 10 ммоль) в

MeOH (5 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (252 мг, 4,0 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 30°C в течение 3 часов. Затем концентрировали смесь и разбавляли остаток водой (10 мл). Экстрагировали смесь EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением продукта, который напрямую использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[1193] ЖХМС: $(M+H)^+$= 233, (214 нм); время удерживания=1,39 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1194] *Стадия 2*: К раствору трет-бутил-3-((диметиламино)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (200 мг) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (0,2 мл) и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь с получением неочищенного маслянистого вещества (100 мг), которое напрямую использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

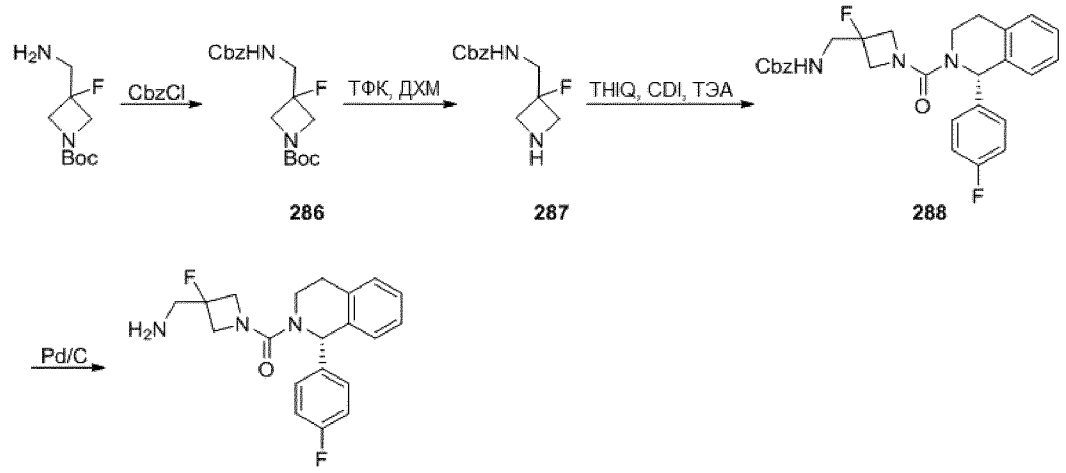
[1195] ЖХМС: $(M+H)^+$=133, (ИДСР); время удерживания=0,34 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1196] *Стадия 3*: К раствору 1-(3-фторазетидин-3-ил)-N, N-диметилметанамина (100 мг, 0,76 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифосген (77 мг, 0,26 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0 °C в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь с получением белого твердого вещества, которое повторно растворяли в ДМФА (3 мл). К раствору ДМФА добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (174 мг, 0,76 ммоль) и ТЭА (154 мг, 1,52 ммоль) и перемешивали смесь при 40°C в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл). Экстрагировали смесь этилацетатом (3×10 мл) и промывали объединенные органические слои насыщенным солевым раствором (3×10 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-(3-((диметиламино)метил)-3-фторазетидин-1-ил)(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[1197] **Соединение 2364**: ЖХМС: $(M+H)^+$= 386; (214 нм); время удерживания=1,48 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1198] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% MA (65%:35%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,51 мин).

[1199] Синтез соединения 2367




**Соединение 2367**

[1200] *Стадия 1*: К раствору трет-бутил-3-(аминометил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (612 мг, 3 ммоль) и ТЭА (909 мг, 9 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли бензилкарбонохлоридат (612 мг, 3,6 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 25°C в течение 5 часов. Добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением светло-желтого маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-3-((бензилоксикарбониламино)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата.

[1201] ЖХМС: $(M+H)^+$= 339, (214 нм); время удерживания=1,62 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1202] *Стадия 2*: К раствору трет-бутил-3-((бензилоксикарбониламино)метил)-3-фторазетидин-1-карбоксилата (460 мг) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (2 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который напрямую использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[1203] ЖХМС: $(M+H)^+$= 239, (214 нм); время удерживания=0,95 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1204] *Стадия 3*: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (260 мг, 1,15 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифосген (119 мг, 0,4 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь с получением белого твердого вещества, которое снова растворяли в ДМФА (3 мл). К полученному раствору добавляли бензил-(3-фторазетидин-3-ил)метилкарбамат (220 мг, 0,92 ммоль) и ТЭА (279 мг, 2,76 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 40°C в течение ночи. Охлаждали смесь до комнатной температуры и добавляли воду (10 мл), чтобы остановить реакцию, и экстрагировали смесь этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3×10 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-бензил-(3-фтор-1-(1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-2-карбонил)азетидин-3-ил)метилкарбамата.

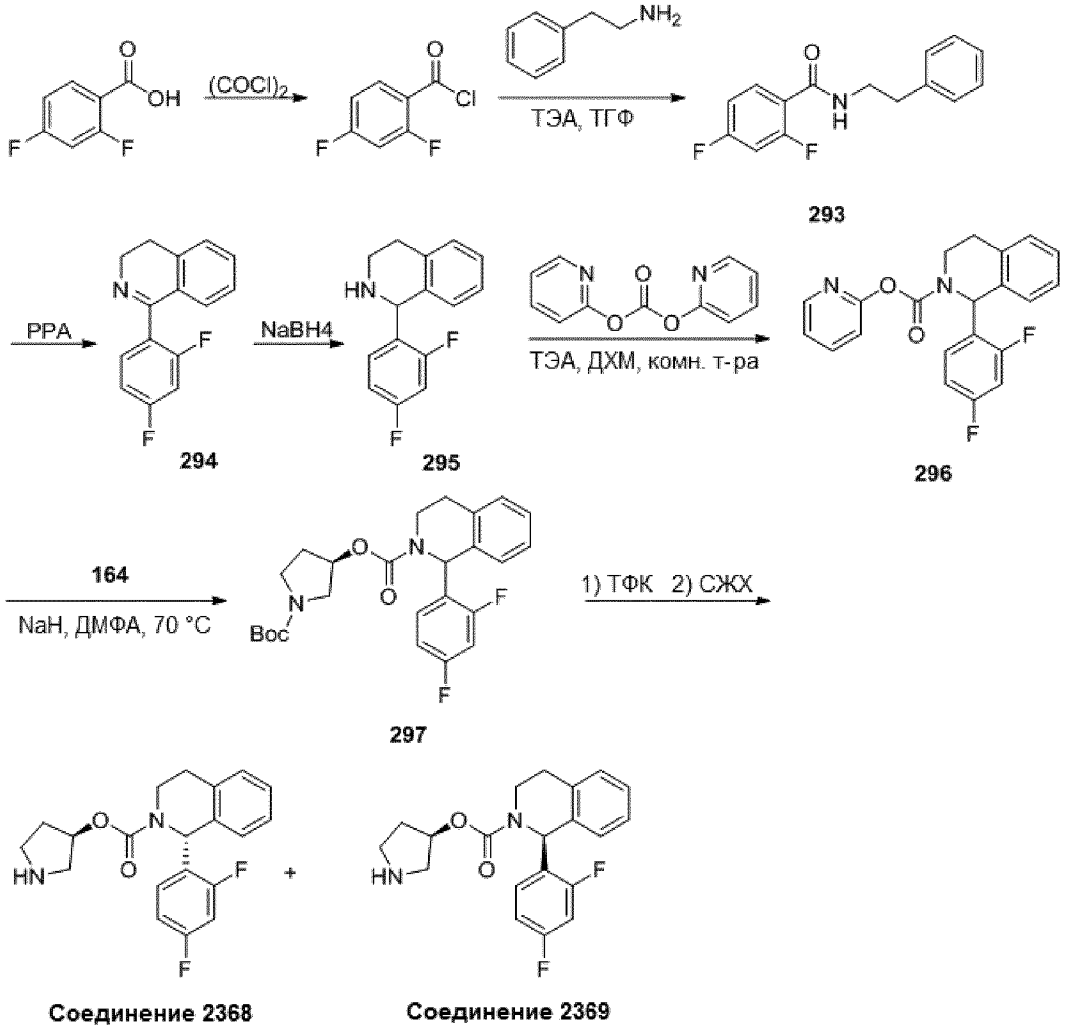
[1205] ЖХМС: $(M+H)^+$= 492, (214 нм); время удерживания=1,75 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1206] *Стадия 4*: К раствору (S)-бензил-(3-фтор-1-(1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)азетидин-3-ил)метилкарбамата (50 мг, 0,1 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли Pd/C (20 мг, 10% мас.) и перемешивали реакционную смесь при 25°C в теение 2 часов в атмосфере водорода. Затем фильтровали смесь через целит и концентрировали фильтрат с получением неочищенного маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением (S)-(3-(аминометил)-3-фторазетидин-1-ил)(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[1207] **Соединение 2367**: ЖХМС: $(M+H)^+$= 357; (214 нм); время удерживания=1,43 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1208] Хиральная СЖХ: $CO_2$/MeOH, содержащий 0,2% MA (60%:40%), на колонке CHIRALPAK® IG (4,6*100 мм, 5 мкм), время удерживания=2,845 мин.

[1209] Синтез соединения 2368 и соединения 2369




[1210] *Стадия 1:* К раствору 2,4-дифторбензойной кислоты (5,0 г, 31,6 ммоль) в безводном ДХМ (50 мл) по каплям добавляли оксалилхлорид (5,36 мл, 63,2 ммоль) при 0 °C. После добавления перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в

течение 16 часов и затем концентрировали с получением неочищенного 2,4-дифторбензоилхлорида, который напрямую использовали на следующей стадии.

[1211] *Стадия 2:* К раствору 2-фенилэтан-1-амина (3,83 г, 31,6 ммоль) и ТЭА (8,78 мл, 63,2 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) по каплям добавляли раствор 2,4-дифторбензоилхлорида (5,58 г, 31,6 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0 °С. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов и затем выливали в воду и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc, от 1:10 до 1:4) с получением 2,4-дифтор-N-фенэтилбензамида.

[1212] ЖХМС: $(M+H)^+$=262; время удерживания=1,759 мин. ЖХМС, хроматографический метод С

[1213] *Стадия 3:* В колбу объемом 100 мл, содержащую PPA (20,0 г), добавляли 2,4-дифтор-N-фенэтилбензамид (5 г, 19,1 ммоль) при 140°С и перемешивали полученную реакционную смесь при 150°С в течение 4 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до 90°С и выливали в охлажденный раствор NaOH (130 мл, 7,5 М), и экстрагировали ДХМ (100 мл х 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолина, который напрямую использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[1214] ЖХМС: $(M+H)^+$=244; время удерживания=1,303 мин. ЖХМС, хроматографический метод В

[1215] *Стадия 4:* К ледяному раствору 1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолина (4,5 г, 18,5 ммоль) в MeOH (40 мл) медленно добавляли $NaBH_4$ (1,4 г, 37,0 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали. Остаток суспендировали в воде и экстрагировали смесь ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного 1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, который напрямую использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[1216] ЖХМС: $(M+H)^+$ =246; время удерживания=1,276 мин. ЖХМС, хроматографический метод А1

[1217] *Стадия 5*: К раствору 1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (500 мг, 2,038 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ди(пиридин-2-ил)карбонат (440 мг, 2,038 ммоль) и ТЭА (0,57 мл, 4,08 ммоль) при комнатной температуре. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем добавляли воду (10 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением пиридин-2-ил-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата, который напрямую использовали на следующей стадии реакции.

[1218] ЖХМС: $(M+H)^+$=367; время удерживания=1,817 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[1219] *Стадия 6*: К раствору трет-бутил-(R)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (325 мг, 1,73 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли NaH (163 мг, 3,46ммоль) при 0 °C. После перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли раствор пиридин-2-ил-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (635 мг, 1,73 ммоль). Затем нагревали реакционную смесь до 70°C и перемешивали при той же температуре в течение 1 часа. Охлаждали смесь, выливали в воду и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

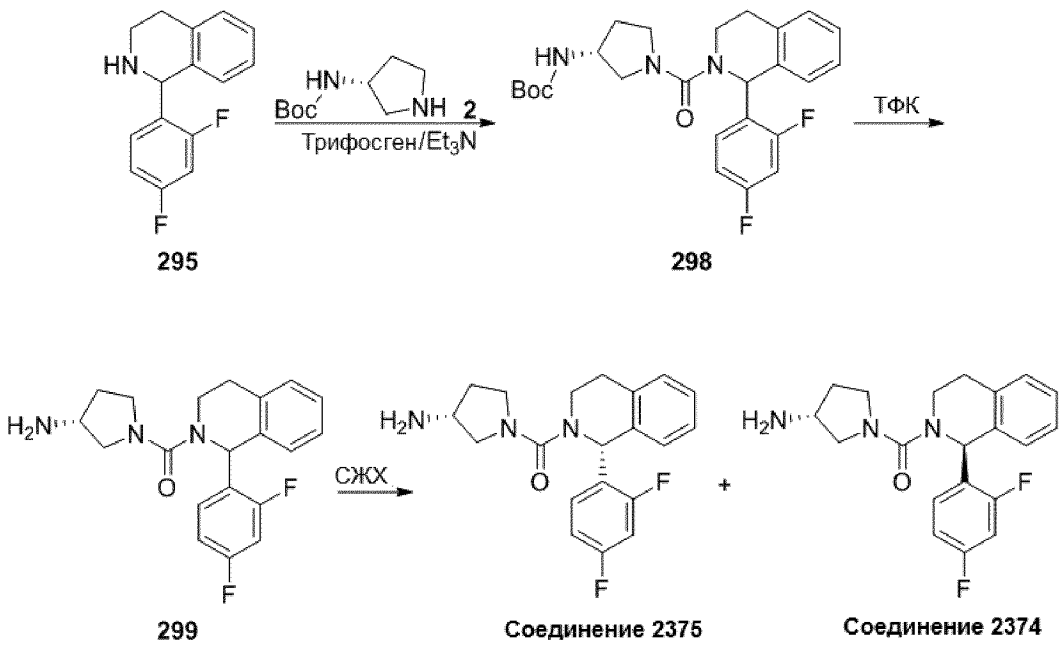
[1220] ЖХМС: $(M-55)^+$=403; время удерживания=1,96 мин. ЖХМС, хроматографический метод B

[1221] *Стадия 7*: К раствору (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (638 мг, 1,39 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФК (2 мл) при 0°C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь при пониженном давлении с получением остатка, который суспендировали в воде. Суспензию доводили до pH 8 с помощью 1 н. NaOH и экстрагировали смесь ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением (R)-пирролидин-3-ил-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

[1222] ЖХМС: $(M+H)^+$=359; время удерживания=1,457 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1223] Диастереомеры (180 мг) разделяли хиральной СЖХ, элюируя $CO_2$/EtOH, содержащим 0,5% метанольного раствора аммиака, на колонке Daicel® AD (20×250 мм, 10 мкм), с получением **соединения 2368** и **соединения 2369**. Стереохимическое назначение (R) у пирролидинового хирального центра основано на энантиомерно чистых исходных материалах; конфигурация в положении 1 тетрагидроизохинолина присвоена произвольно на основе порядка хроматографического элюирования по сравнению с родственными аналогами известной конфигурации.

[1224] Синтез соединений 2375 и 2374



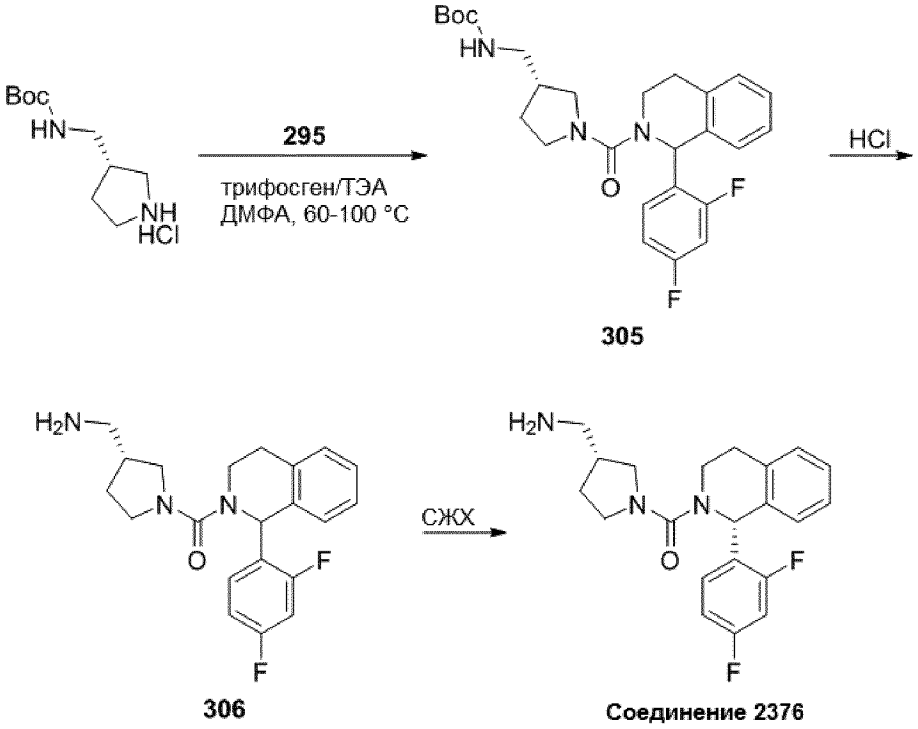

[1225] *Стадия 1:* К раствору 1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (300 мг, 1,2 ммоль) и $Et_3N$ (240 мг, 2,4 ммоль) в ДХМ (4 мл) в атмосфере азота медленно добавляли трифосген (118 мг, 0,3 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение одного часа и затем удаляли растворитель при пониженном давлении с получением неочищенного 1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбонилхлорида. К раствору (R)-трет-бутилпирролидин-3-илкарбамата (228 мг, 1,2 ммоль) и $Et_3N$ (124 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли раствор 1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбонилхлорида (368 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Добавляли воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, и экстрагировали смесь ДХМ (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-(R)-1-(1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пирролидин-3-илкарбамата, который напрямую использовали на следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

[1226] ЖХМС: $(M+H)^+$=458; время удерживания=2,10 мин. ЖХМС, хроматографический метод А

[1227] *Стадия 2:* К раствору трет-бутил-(R)-1-(1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пирролидин-3-илкарбамата (450 мг, 0,98 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (1 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 часов и затем концентрировали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с получением ((R)-3-аминопирролидин-1-ил)(1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[1228] ЖХМС: $(M+H)^+$=358; время удерживания=1,45 мин. ЖХМС, хроматографический метод С

[1229] Синтез соединения 2376



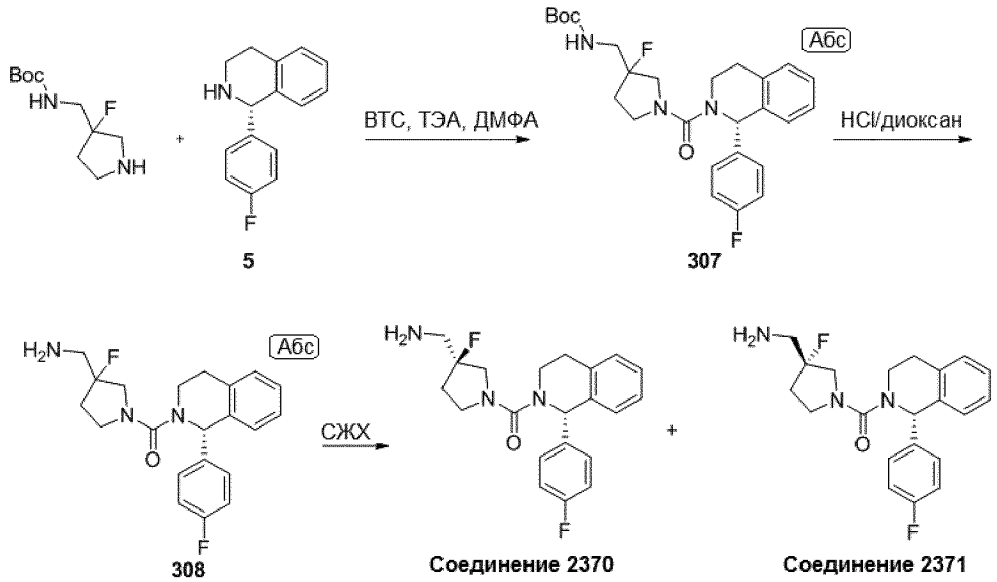

[1230] *Стадия 1*: К раствору 1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (250 мг, 1,1 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли трифосген (130 мг, 0,44 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C и затем концентрировали с получением белого твердого вещества, которое добавляли к раствору трет-бутил-(S)-(пирролидин-3-илметил)карбамата (236 мг, 1 ммоль) и ТЭА (333 мг, 3,3 ммоль) в ДМФА (10 мл). Перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 3 часов и затем разбавляли водой (50 мл). Экстрагировали смесь ЕА (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (50 мл), сушили над безводным $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали с получением светло-желтого маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-((3R)-1-(1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)метилкарбамата.

[1231] ЖХМС: $(M+H)^+$=454, (214 нм); время удерживания=1,70 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1232] *Стадия 2*: В колбу объемом 100 мл, содержащую трет-бутил-((3R)-1-(1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин -2-карбонил)пирролидин-3-ил)метилкарбамат (100 мг, 0,21 ммоль), добавляли раствор HCl в 1,4-диоксане (4,0 M, 5 мл) и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь с получением неочищенного маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением ((R)-3-(аминометил)пирролидин-1-ил)(1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[1233] ЖХМС: $(M+H)^+$=354, (214 нм); время удерживания=1,38 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1234] Синтез соединения 2370 и соединения 2371

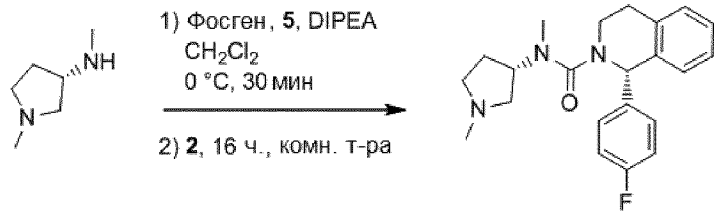



[1235] *Стадия 1*: К раствору (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (454 мг, 2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли трифосген (237 мг, 0,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 30 минут. Затем концентрировали смесь с получением белого твердого вещества, которое растворяли в ДМФА (5 мл). К полученному раствору ДМФА добавляли трет-бутил-((3-фторпирролидин-3-ил)метил)карбамат (234 мг, 1,07 ммоль) и ТЭА (325 мг, 3,21 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 2 часов. Затем охлаждали смесь до комнатной температуры, добавляли воду (15 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (3×10 мл), сушили над $Na_2SO_4$, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением остатка, который очищали препаративной ВЭЖХ с получением трет-бутил-((3-фтор-1-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата.

[1236] ЖХМС: $(M+H)^+$=472, (214 нм); время удерживания=2,01 мин. ЖХМС, хроматографический метод C1

[1237] *Стадия 2*: В круглодонную колбу, содержащую раствор HCl в диоксане (4,0 M, 10 мл), добавляли трет-бутил-((3-фтор-1-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)метил)карбамат (403 мг, 0,85 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем концентрировали смесь с получением неочищенного маслянистого вещества, которое очищали препаративной ВЭЖХ с получением (3-(аминометил)-3-фторпирролидин-1-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[1238] Синтез соединения 2270

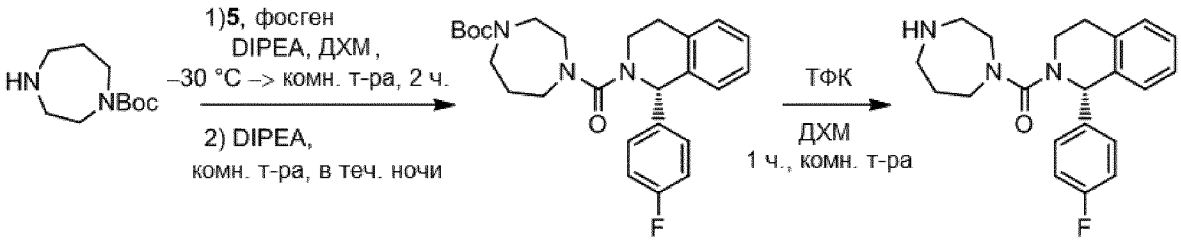



**Соединение 2270**

[1239] При 0°C по каплям добавляли раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (50 мг, 0,220 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,084 мл, 0,484 ммоль) в дихлорметане (0,4 мл) к раствору фосгена (20% мас. в толуоле, 0,255 мл, 0,484 ммоль) в дихлорметане (0,4 мл) в течение 5 минут. Через 30 минут реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и добавляли метил-((*S*)-1-метилпирролидин-3-ил)-амин (37,7 мг, 0,330 ммоль). Через 16 часов реакционную смесь концентрировали и очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 5% 7 М метанольного раствора аммиака в дихлорметане) и основной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=2 мин 10%; t=17 мин 50% A; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% A; обнаружение: 220 нм). Продукт лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-*N*-((*S*)-1-метилпирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2270**). ЖХМС: 97%, RT=1,10 мин, $(M+H)^+$=368 (метод P).

[1240] Соединение 2265 получали таким же способом синтеза, как соединение 2270.

[1241] Соединение 2265 , $(M+H)^+$=368. RT=1,17 мин (метод Q). (*S*)-(1,4-диазепан-1-ил)(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (соединение 2264)




**309** **Соединение 2264**

[1242] Синтез трет-бутил-(S)-4-(1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-диазепан-1-карбоксилата.

[1243] Исходя из (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (645 мг, 2,84 ммоль) и *трет*-бутил-1,4-диазепан-1-карбоксилата (568 мг, 2,84 ммоль), получали *трет*-бутил-(*S*)-4-(1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-диазепан-1-карбоксилат (821 мг) в соответствии со способом, описанным для (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-*N*-((*S*)-1-метилпирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2270**). После кислотного выделения продукта (водный раствор HCl (1 M)/дихлорметан) концентрировали смесь и очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 50% этилацетата в гептане). ЖХМС: 96%, RT=2,00 мин, $(M+H)^+$=454 (метод P).

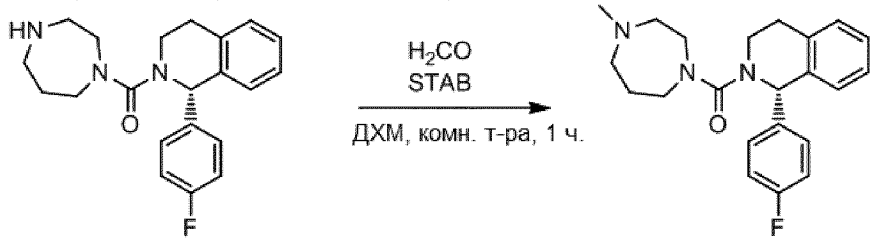
[1244] Синтез (S)-(1,4-диазепан-1-ил)(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**соединение 2264**).

[1245] Исходя из *трет*-бутил-(*S*)-4-(1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-диазепан-1-карбоксилата (821 мг, 1,81 ммоль), получали (*S*)-(1,4-диазепан-1-ил)(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**соединение 2264**) в соответствии со способом, описанным для 2,2,2-трифторацетата (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-(3-(проп-2-ин-1-иламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2201**). После очистки кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=2 мин 10% A; t=22 мин 50% A; t=23 мин 100% A; t=28 мин 100% A; обнаружение 220/280 нм) проводили обессоливание (ионообменная хроматография на SCX-2 (5 г)). ЖХМС: RT=1,05 мин, $(M+H)^+$=354 (метод P).

[1246] Соединение 2262 получали таким же способом синтеза, как соединение 2264.

[1247] **Соединение 2262** $(M-Cl)^+$=390. RT=2,80 мин, (метод AK)

[1248] (*S*)-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)метанон (соединение 2269)

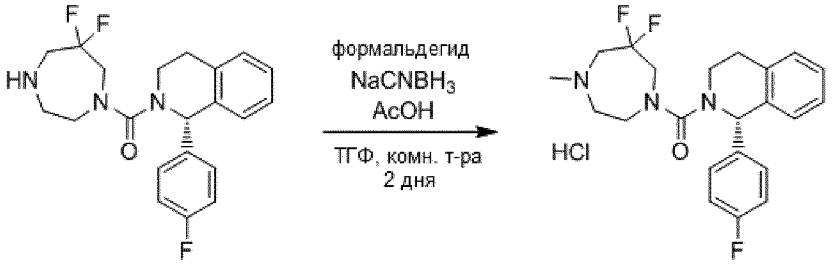



**Соединение 2264** **Соединение 2269**

[1249] Синтез (S)-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)метанона (**соединение 2269**).

[1250] Формальдегид (37% мас. раствор в воде, стабилизированный 10-15% метанола, 73 мкл, 0,97 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-(1,4-диазепан-1-ил)(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**соединение 2264**, 0,17 г, 0,48 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл). После добавления триацетоксиборгидрида натрия (0,21 г, 0,97 ммоль) энергично перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали смесью воды и насыщенного водного раствора $K_2CO_3$ (1:1, 10 мл). Разделяли слои на разделителе фаз и выпаривали органический фильтрат при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл), загружали на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции выходящего потока. Затем элюировали колонку аммиаком в метаноле (1,5 M) и концентрировали основную фракцию досуха при пониженном давлении с получением (*S*)-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)метанона (**соединение 2269**). ЖХМС: RT=1,06 мин, $(M+H)^+$=368 (метод P).

[1251] (*S*)-(6,6-дифтор-4-метил-1,4-диазепан-1-ил)(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона гидрохлорид (соединение 2261)

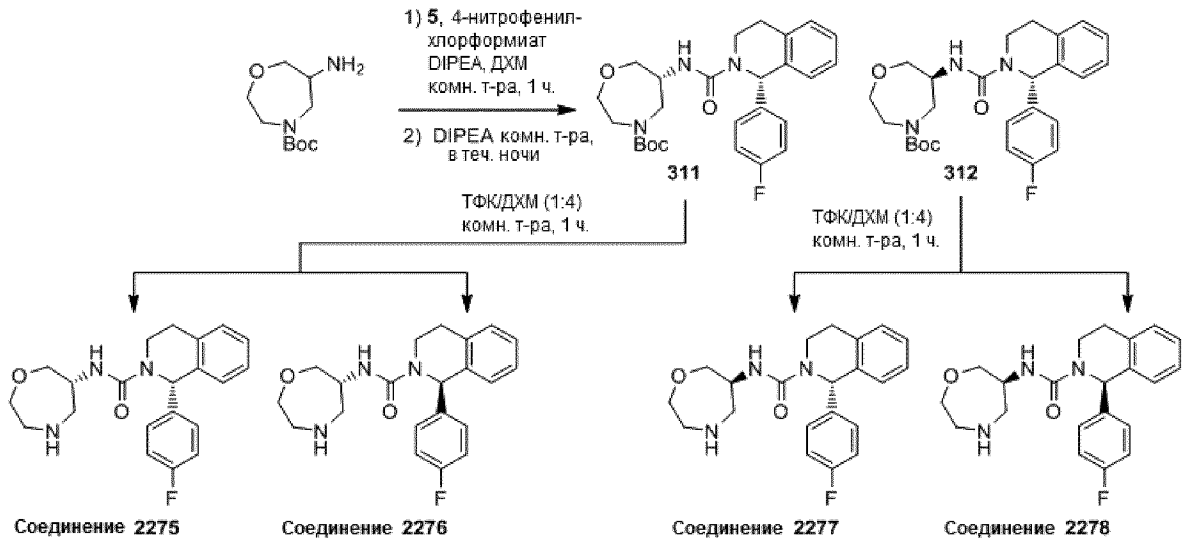



Соединение 2262 Соединение 2261

[1252] Синтез (S)-(6,6-дифтор-4-метил-1,4-диазепан-1-ил)(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона гидрохлорида (**соединение 2261**).

[1253] Добавляли цианоборгидрид натрия (39 мг, 0,621 ммоль), затем формальдегид (37% мас. в воде, 56 мкл, 0,752 ммоль) и уксусную кислоту (13 мкл, 0,227 ммоль) к раствору (*S*)-(6,6-дифтор-1,4-диазепан-1-ил)(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**соединение 2262**, 59 мг, 0,152 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл). После перемешивания в течение 2 дней добавляли еще одну порцию цианоборгидрида натрия (38 мг, 0,605 ммоль), формальдегида (37% мас. в воде, 56 мкл, 0,752 ммоль) и уксусной кислоты (13 мкл, 0,227 ммоль) и продолжали перемешивание в течение 6 часов. Затем добавляли метанол (1 мл) и выпаривали реакционную смесь при пониженном давлении. Остаток разделяли между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и дихлорметаном (10 мл). Разделяли слои с помощью разделителя фаз и выпаривали органический фильтрат при пониженном давлении. Растворяли остаток в метаноле (1 мл) и переносили в колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Затем колонку элюировали метанольным раствором аммиака (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток помещали в смесь ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл), добавляли водный раствор HCl (1,00 М, 134 мкл, 0,134 ммоль) и лиофилизировали смесь с получением гидрохлорида (*S*)-(6,6-дифтор-4-метил-1,4-диазепан-1-ил)(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**соединение 2261**). ЖХМС: RT =1,40 мин, $(M-Cl)^+$=404 (метод P).

[1254] (*R*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*R*)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2275); (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*S*)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2276); (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*R*)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2277); (*R*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*S*)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2278)




[1255] Синтез трет-бутил-(S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата и трет-бутил-(R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата.

[1256] Исходя из *трет*-бутил-6-амино-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (628 мг, 2,90 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (792 мг, 3,48 ммоль), получали *трет*-бутил-*(S)*-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (257 мг) в качестве первого элюированного при СЖХ изомера и *трет*-бутил-*(R)*-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (271 мг) в качестве второго элюированного при СЖХ изомера, в соответствии со способом, описанным для трет-бутил-(*цис*-3-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамата (см. **соединение 2236**). Изомеры очищали кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=2 мин 20% A; t=17 мин 60% A; t=22 мин 60% A; t=23 мин 100% A; t=31 мин 100% A; обнаружение 220/254/280 нм) и препаративной СЖХ (метод AL). Абсолютная стереохимия оксазепанового и тетрагидроизохинолинового фрагментов присвоена произвольно. Первый элюированный изомер: ЖХМС: RT=1,91 мин, $(M+H)^+$=470 (метод Q). СЖХ: RT=3,51 мин, $(M+H)^+$=470 (метод F). Второй элюированный изомер: ЖХМС: RT=1,88 мин, $(M+H)^+$=470 (метод Q). СЖХ: RT=5,85 мин, $(M+H)^+$=470 (метод F).

[1257] Синтез (R)-1-(4-фторфенил)-N-((R)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2275**) и (S)-1-(4-фторфенил)-N-((R)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2277**).

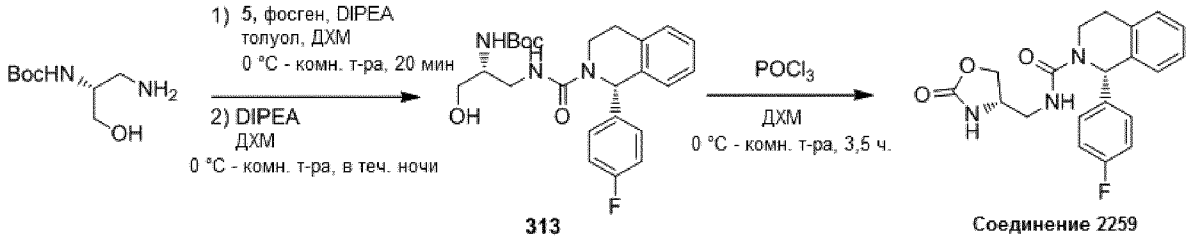
[1258] Исходя из *трет*-бутил-*(R)*-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (0,27 г, 0,58 ммоль), получали (*R*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*R*)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (**соединение 2275**) в качестве первого элюированного изомера и (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*R*)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (**соединение 2277**) в качестве второго элюированного изомера, в соответствии со способом,

описанным для 2,2,2-трифторацетата (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-(3-(проп-2-ин-1-иламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2201**). После обессоливания посредством экстракции из насыщенного водного раствора $NaHCO_3$/дихлорметана и очистки препаративной хиральной ВЭЖХ (метод AJ) лиофилизировали материалы из смеси ацетонитрила и воды (1:1). Абсолютная стереохимия оксазепанового и тетрагидроизохинолинового фрагментов присвоена произвольно. Первый элюированный изомер: ЖХМС: RT=2,62 мин, $(M+H)^+$=370 (метод AK). Хиральная ЖХ: RT=17,71 мин. (метод AB). Второй элюированный изомер: ЖХМС: RT=2,62 мин, $(M+H)^+$=370 (метод AK). Хиральная ЖХ: RT=25,57 мин (метод AB).

[1259] Синтез (S)-1-(4-фторфенил)-N-((S)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2276**) и (R)-1-(4-фторфенил)-N-((S)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2278**).

[1260] Исходя из *трет*-бутил-(*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (0,25 г, 0,54 ммоль), получали (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*S*)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (**соединение 2276**) в качестве первого элюированного изомера и (*R*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*S*)-1,4-оксазепан-6-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (**соединение 2278**) в качестве второго элюированного изомера, в соответствии со способом, описанным для 2,2,2-трифторацетата (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-(3-(проп-2-ин-1-иламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2201**). После обессоливания посредством экстракции из насыщенного водного раствора $NaHCO_3$/дихлорметана и очистки препаративной хиральной ВЭЖХ (метод AJ), лиофилизированные указанные вещества из смеси ацетонитрила и воды (1:1). Абсолютная стереохимия оксазепанового и тетрагидроизохинолинового фрагментов присвоена произвольно. Первый элюированный изомер: ЖХМС: RT=1,03 мин, $(M+H)^+$=370 (метод P). Хиральная ЖХ: RT=23,53 мин (метод AB). Второй элюированный изомер: ЖХМС: RT=1,027 мин, $(M+H)^+$=370,2 (метод P). Хиральная ЖХ: RT=51,282 мин (метод AB).

[1261] (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-(((*R*)-2-оксооксазолидин-4-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2259)




[1262] Синтез трет-бутил-((R)-1-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата.

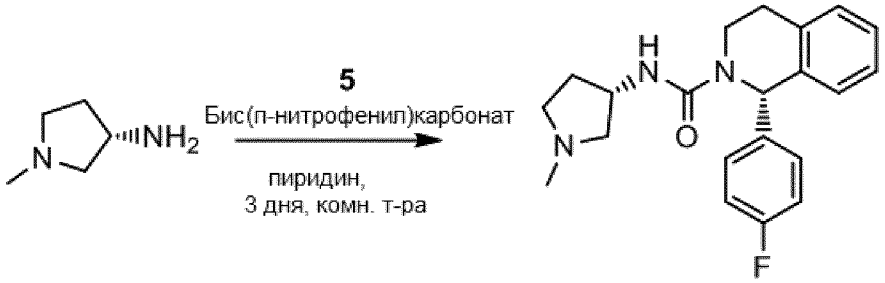
[1263] Исходя из (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (98 мг, 0,431 ммоль) и трет-бутил-(*R*)-(1-амино-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата (82 мг, 0,431 ммоль), получали трет-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбоксамидо)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамат (165 мг (95% мас.)), как описано для (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-*N*-((*S*)-1-метилпирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2270**). После кислотного выделения продукта (HCl (0,5 M)/гептан и этилацетат (1:1)) подвергали органический слой дополнительному промыванию (вода и насыщенный солевой раствор/$NaHCO_3$ (1:1)) и очистке колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 40 до 100% этилацетата в гептане). ЖХМС: RT=2,01 мин, $(M+H)^+$=444 (метод A).

[1264] Синтез (S)-1-(4-фторфенил)-N-(((R)-2-оксооксазолидин-4-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2259**).

[1265] При 0°C добавляли оксихлорид фосфора (0,034 мл, 0,360 ммоль) к раствору трет-бутил-((*R*)-1-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата (152 мг (95% мас.), 0,326 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 5 мл). Через 20 минут нагревали смесь до комнатной температуры. Через 1 час добавляли пиридин (0,069 мл, 0,857 ммоль) и разбавляли полученную суспензию тетрагидрофураном (сухой, 2 мл) и дихлорметаном (2 мл). Затем добавляли вторую порцию оксихлорида фосфора (0,034 мл, 0,360 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 минут. Добавляли третью порцию оксихлорида фосфора (0,034 мл, 0,360 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь гасили водой и разбавляли водным раствором NaOH (0,2 M, 30 мл). Попытка экстракции дихлорметаном (50 мл) была неудачной, после чего смесь подкисляли водным раствором HCl (1 M) и дополнительно разбавляли водой. Экстрагировали смесь дихлорметаном (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором, сушили над $Na_2SO_4$ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали основной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 10% A, t=1 мин 10% A; t=2 мин 40% A; t=17 мин 80% A; t=18 мин 100% A; t=23 мин 100% A; обнаружение: 210 нм) с получением (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-(((*R*)-2-оксооксазолидин-4-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2259**). ЖХМС: RT=1,409 мин, $(M+H)^+$=370 (метод P).

[1266] (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*S*)-1-метилпирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2237)




**Соединение 2237**

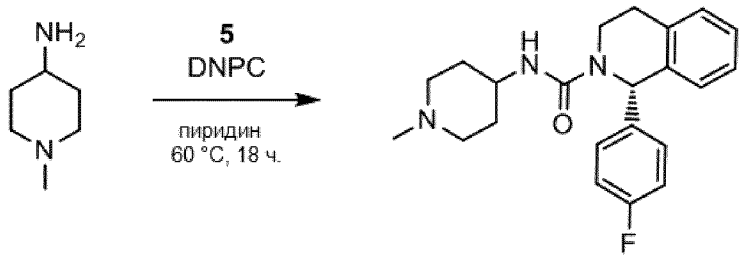
[1267] Синтез (S)-1-(4-фторфенил)-N-((S)-1-метилпирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2237**).

[1268] Исходя из (*S*)-1-метилпирролидин-3-амина (59,5 мг, 0,594 ммоль) и (*S*)-1-(4-

фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (135 мг, 0,594 ммоль), получали (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*S*)-1-метилпирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (**соединение 2237**), как описано для трет-бутил-(S)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (см. **соединение 2115**). ЖХМС: RT=1,56 мин, $(M+H)^+$=354 (метод А).

[1269] Соединение 2245 получали таким же способом синтеза, как соединение 2237. **Соединение 2245** $(M+H)^+$=354. RT=2,64 мин (метод АК).

[1270] (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-(1-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2238)

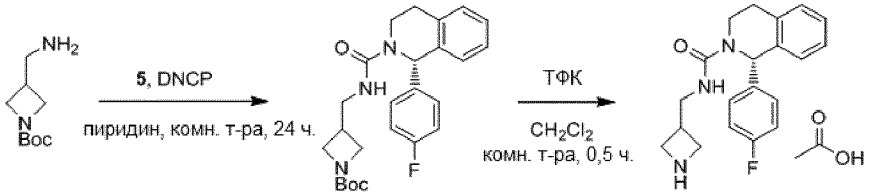



**Соединение 2238**

[1271] Синтез (S)-1-(4-фторфенил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида.

[1272] Исходя из 1-метилпиперидин-4-амина (50 мг, 0,438 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (100 мг, 0,438 ммоль), получали (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-(1-метилпиперидин-4-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*) карбоксамид (**соединение 2238**), как описано для трет-бутил-(S)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (см. **соединение 2115**), и очищали кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=16,6 мин 40% A, t=17,6 мин 100% A, t=22,8 мин 100% A; обнаружение: 210/220/280 нм). ЖХМС: RT=2,60 мин, $(M+H)^+$=368 (метод АК).

[1273] (*S*)-*N*-(азетидин-3-илметил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида ацетат (соединение 2257)




314 **Соединение 2257**

[1274] Синтез трет-бутил-(S)-3-((1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)азетидин-1-карбоксилата.

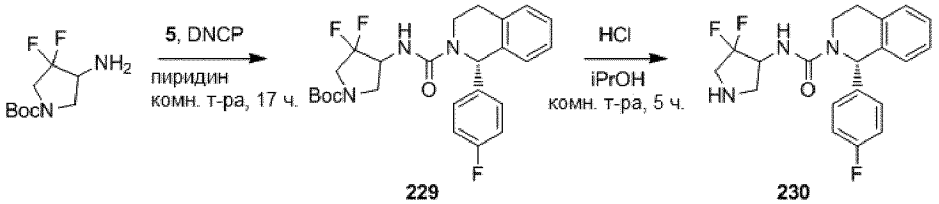
[1275] Исходя из трет-бутил-3-(аминометил)азетидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,268 ммоль) в пиридине (1 мл) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (61 мг, 0,27 ммоль), получали (*S*)-3-((1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)азетидин-1-карбоксилат в соответствии со способом, описанным для трет-бутил-(S)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-

карбоксилата (см. **соединение 2115**) после щелочного выделения продукта (экстракция насыщенным водным раствором $NaHCO_3$/дихлорметаном). ЖХМС: RT=2,10 мин, $(M+H)^+$=440 (метод A).

[1276] Синтез (S)-N-(азетидин-3-илметил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида ацетата (**соединение 2257**).

[1277] Трифторуксусную кислоту (0,20 мл, 2,6 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(*S*)-3-((1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)азетидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,228 ммоль) в дихлорметане (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 минут реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и переносили на колонку SCX-2 (2 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Затем колонку элюировали метанольным раствором аммиака (2 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (10 мкл) и концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из воды (3 мл) и очищали кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=16 мин 50% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; обнаружение: 215/264 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали с получением соли трифторуксусной кислоты. Ее разделяли между дихлорметаном (3 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (3 мл). Разделяли слои на разделителе фаз и выпаривали органический фильтрат при пониженном давлении с получением свободного основания. Свободное основание растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли уксусную кислоту (5 мкл) и концентрировали смесь при пониженном давлении. Остаток лиофилизиовали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ацетата (*S*)-*N*-(азетидин-3-илметил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2257**). ЖХМС: RT =1,02 мин, $(M+H)^+$=340 (метод P).

[1278] (*S*)-*N*-((*R*)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2293) и (*S*)-*N*-((*S*)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2294)



[1279] Синтез трет-бутил-3,3-дифтор-4-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата.

[1280] Исходя из трет-бутил-4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (251 мг, 1,127 ммоль) и (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (250 мг, 1,100 ммоль), получали трет-бутил-3,3-дифтор-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилат, как описано для трет-бутил-(S)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (см. **соединение 2115**), и очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 50% этилацетата в гептане) после кислотного (водный раствор HCl (1 M)/дихлорметан) и щелочного (насыщенный водный раствор $NaHCO_3$)/дихлорметан) выделения продукта. ЖХМС: RT=2,219 мин, $(M-H)^-$=474 (метод A).

[1281] Синтез (1S)-N-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2243+соединение 2244**).

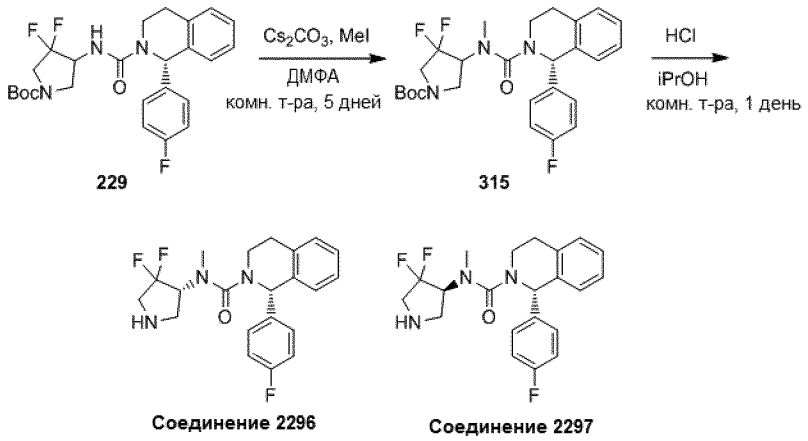
[1282] Исходя из трет-бутил-3,3-дифтор-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата (175 мг, 0,368 ммоль), получали (1*S*)-*N*-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (**соединение 2243+соединение 2244**), как описано для (*S*)-*N*-((транс)-3-амино-1-метилциклобутил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2271**), и очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 50% этилацетата в гептане). ЖХМС: 97%, RT=1,639 мин, $(M+H)^+$=376 (метод A).

[1283] Синтез (S)-N-((R)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2293**) и (S)-N-((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2294**).

[1284] Добавляли формальдегид (37% мас. раствор в воде, стабилизированный 10-15% метанола, 66 мкл, 0,879 ммоль) к раствору (1*S*)-*N*-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2243+соединение 2244**) в метаноле (5 мл). Через 30 минут добавляли цианоборгидрид натрия (33,1 мг, 0,527 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли смесь насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na2SO4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной СЖХ (метод AE) с получением (*S*)-*N*-((*R*)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2293**) и (*S*)-*N*-((*S*)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2294**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 3 мл). **Соединение 2293**: ЖХМС: RT=1,125 мин, $(M+H)^+$=390 (метод P). Хиральная СЖХ: RT=2,088 мин, $(M+H)^+$=390 (метод AD). **Соединение 2294**: ЖХМС: RT=1,123 мин, $(M+H)^+$=390 (метод P). Хиральная СЖХ: RT=2,368 мин, $(M+H)^+$=390 (метод AD).

[1285] (*S*)-*N*-((*R*)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-3,4-

дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2296) и (*S*)-*N*-((*S*)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2297)




[1286] Синтез трет-бутил-3,3-дифтор-4-((S)-1-(4-фторфенил)-N-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата.

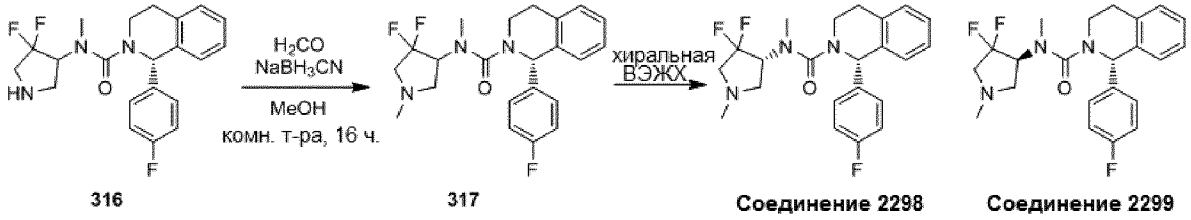
[1287] Добавляли метилиодид (201 мкл, 3,23 ммоль) к смеси трет-бутил-3,3-дифтор-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата (**см. соединение 2243+соединение 2244 и соединение 2293+соединение 2294**, 279 мг, 0,406 ммоль) и карбоната цезия (765 мг, 2,347 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Затем разбавляли смесь диэтиловым эфиром (50 мл) и промывали органический слой водой (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na2SO4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0% до 75% этилацетата в гептане) с получением трет-бутил-3,3-дифтор-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата. ЖХМС: RT=2,326 мин, $(M+Na)^+$=512 (метод A).

[1288] (S)-N-((S)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид () и (S)-N-((R)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамид (**соединение 2296**).

[1289] Исходя из трет-бутил-3,3-дифтор-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата (171 мг (81% мас.), 0,283 ммоль), получали (*S*)-*N*-((*S*)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (**соединение 2297**) и (*S*)-*N*-((*R*)-4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (**соединение 2296**), как описано для (*S*)-*N*-((транс)-3-амино-1-метилциклобутил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2271**). Молекулы очищали препаративной хиральной ВЭЖХ (метод AF) и лиофилизировали из ацетонитрила и воды (1:1). **Соединение 2296**: ЖХМС: RT=1,147 мин, $(M+H)^+$=390 (метод P). Хиральная ВЭЖХ: RT=38,65 мин (метод AG). **Соединение 2297**:

**ЖХМС** (220 нм): RT=1,147 мин, $(M+H)^+$=390 (метод P). Хиральная ВЭЖХ: RT=27,02 мин (метод AG).

[1290] (*S*)-*N*-((*R*)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2298) и (*S*)-*N*-((*S*)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2299)



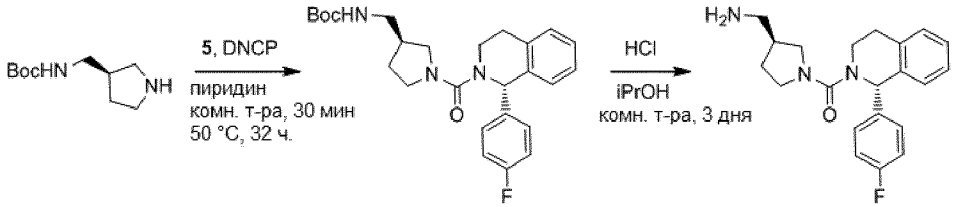

[1291] Синтез (S)-N-((R)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2298**) и (S)-N-((S)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-N-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2299**).

[1292] Добавляли формальдегид (37% мас. раствор в воде, стабилизированный 10-15% метанола, 55 мкл, 0,738 ммоль) к раствору (1*S*)-*N*-(4,4-дифторпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**см. соединение 2296+соединение 2297**, 115 мг, 0,295 ммоль) в метаноле (2 мл). Через 30 минут добавляли цианоборгидрид натрия (27,8 мг, 0,443 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 16 часов. Разбавляли смесь насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над $Na_2SO_4$ и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной хиральной ВЭЖХ (метод AF) с получением (*S*)-*N*-((*R*)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2298**) и ((*S*)-*N*-((*S*)-4,4-дифтор-1-метилпирролидин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-*N*-метил-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2299**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 3 мл). **Соединение 2298**: ЖХМС: RT=1,25 мин, $(M+H)^+$=404 (метод P). Хиральная ВЭЖХ: RT=11,27 мин (метод AG). **Соединение 2299**: ЖХМС: RT=1,23 мин, $(M+H)^+$=404 (метод P). Хиральная ВЭЖХ: RT=15,85 мин (метод AG).

[1293] Соединения 2303 и 2307 получали таким же способом синтеза, как соединение 2296. **Соединение 2303** $(M+H)^+$=384. RT=1,063 мин (метод P).

[1294] **Соединение 2307** $(M+H)^+$=384. RT=1,060 мин (метод P).

[1295] ((*S*)-3-(Аминометил)пирролидин-1-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (соединение 2279)




318 Соединение 2279

[1296] Синтез (((S)-1-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата.

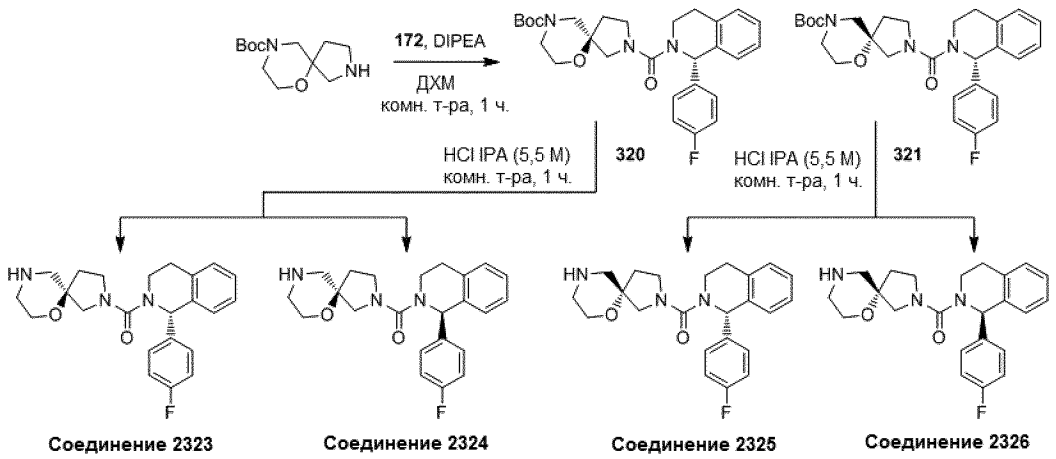
[1297] Исходя из (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (175 мг, 0,77 ммоль) и трет-бутил-*N*-((3*R*)-пирролидин-3-илметил)карбамата (170 мг, 0,85 ммоль; и 77 мг, 0,39 ммоль через 16 часов при 50 °C), получали (((*S*)-1-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)метил)карбамат, как описано для трет-бутил-(S)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (см. **соединение 2115**). Молекулу очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 25% до 100% этилацетата в гептане) после кислотного (водный раствор HCl (1 M)/дихлорметан) и основного (насыщенный водный раствор $NaHCO_3$/дихлорметан) выделения продукта. ЖХМС: RT=2,179 мин, $(M+H)^+$=454 (метод A).

[1298] Синтез ((S)-3-(аминометил)пирролидин-1-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**соединение 2279**).

[1299] Исходя из трет-бутил-(((*S*)-1-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)пирролидин-3-ил)метил)карбамата (289 мг, 0,637 ммоль), получали ((*S*)-3-(аминометил)пирролидин-1-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**соединение 2279**), как описано для (*S*)-*N*-((транс)-3-амино-1-метилциклобутил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2271**), очищали кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=16 мин 50% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; обнаружение: 220/254 нм). Выделяли продукт посредством экстракции дихлорметана из подщелоченных (насыщенным водным раствором $NaHCO_3$) фракций и лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1). ЖХМС: RT=1,048 мин, $(M+H)^+$=354 (метод P).

[1300] Соединение 2288 получали таким же способом синтеза, как соединение 2279. **Соединение 2288** $(M+H)^+$=354. RT=1,045 мин (метод P).

[1301] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанон (соединение 2323); ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанон (соединение 2324); ((*R*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанон (соединение 2325); ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанон (соединение 2326)




[1302] Синтез (S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбонилхлорида.

[1303] Раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (20,0 г, 88,0 ммоль) и пиридина (7,81 мл, 96,8 ммоль) в толуоле (сухой, 80 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору трифосгена (9,92 г, 33,4 ммоль) в толуоле (сухой, 60 мл). Затем нагревали смесь до 80°C в течение 3 часов и оставляли остывать до комнатной температуры. Фильтровали смесь через целит и промывали диэтиловым эфиром (150 мл). Объединенные фильтраты второй раз фильтровали через целит и выпаривали фильтраты при пониженном давлении. Остаток помещали в дихлорметан, фильтровали через короткий слой диоксида кремния и промывали дихлорметаном. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растирали с гептаном (50 мл) при перемешивании и охлаждении на ледяной бане. Через 1 час образовавшееся твердое вещество собирали фильтрованием, промывали ледяным петаном (2×25 мл) и сушили при пониженном давлении при 30°C с получением (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонилхлорида. ЖХМС: RT=2,26 мин, $(M+H)^+$=290/292 (Cl-профиль) (метод B).

[1304] Синтез трет-бутил-(S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата и трет-бутил-(R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата.

[1305] *N, N*-Диизопропилэтиламин (360 мкл, 2,06 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (250 мг, 1,03 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонилхлорида (269 мг, 0,929 ммоль) в дихлорметане (3,0 мл). После перемешивания в течение 1 часа разбавляли смесь дихлорметаном (15 мл) и промывали водным раствором HCl (1 M, 3×10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над Na2SO4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной СЖХ (метод S) с получением *трет*-бутил-*(S)*-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата как первого элюированного изомера и *трет*-бутил-*(R)*-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилат как второго элюированного изомера. Абсолютная конфигурация спироциклического центра присвоена произвольно. Первый элюированный

изомер: ЖХМС: RT=1,95 мин, $(M+H)^+$=496 (метод P). СЖХ: RT=3,65 мин, $(M+H)^+$=496 (метод F).

[1306] Второй элюированный изомер: ЖХМС: RT=1,96 мин, $(M+H)^+$=496 (метод P). СЖХ: RT=5,68 мин, $(M+H)^+$=496 (метод F).

[1307] Синтез ((R)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанона (**соединение 2323**) и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанона (**соединение 2324**).

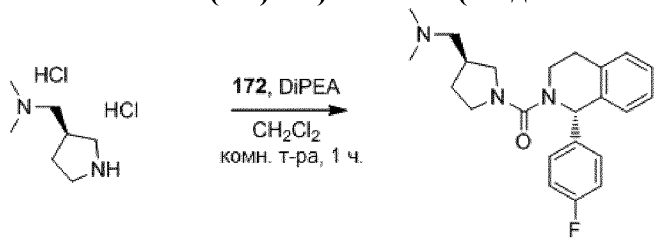
[1308] Исходя из *трет*-бутил-*(S)*-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (209 мг, 0,422 ммоль), получали ((*R*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанон (**соединение 2323**) как первый элюированный изомер и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанон (**соединение 2324**) как второй элюированный изомер, в соответствии со способом, описанным для (*S*)-*N*-((транс)-3-амино-1-метилциклобутил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2271**). Раствор продукта элюировали через колонку SCX-2 и очищали препаративной СЖХ (метод AM). Наблюдая эпимеризацию тетрагидроизохинолинового стереоцентра с помощью ЖХМС, может быть установлена абсолютная конфигурация данного хирального центра для каждого изомера на основании (S)-конфигурации исходного вещества. Первый элюированный изомер: ЖХМС: RT=2,69 мин, $(M+H)^+$=396 (метод AK). СЖХ: RT=3,97 мин, $(M+H)^+$=396 (метод AD). Второй элюированный изомер: ЖХМС: RT=2,65 мин, $(M+H)^+$=396 (метод AK). СЖХ: RT=4,24 мин, $(M+H)^+$=396 (метод AD).

[1309] Синтез ((R)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((S)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанона (**соединение 2325**) и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((S)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанона (**соединение 2326**).

[1310] Исходя из *трет*-бутил-*(R)*-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (0,19 г, 0,39 ммоль), получали ((*R*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанон (**соединение 2325**) как первый элюированный изомер и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)метанон (**соединение 2326**) как второй элюированный изомер, в соответствии со способом, описанным для (*S*)-*N*-((транс)-3-амино-1-метилциклобутил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2271**). Раствор продукта элюировали через колонку SCX-2 и очищали кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 2% A, t=1 мин 2% A; t=14 мин 25% A; t=16 мин 25% A; t=18 мин 30% A; t=19 мин 100% A; обнаружение 220/254/280 нм), и дополнительно очищали первый элюированный изомер препаративной СЖХ (метод AN). Посредством наблюдения эпимеризации тетрагидроизохинолинового стереоцентра с помощью ЖХМС, может быть

установлена абсолютная конфигурация данного хирального центра для каждого изомера на основании (S)-конфигурации исходного вещества. **Соединение 2325**: ЖХМС: RT=1,07 мин, $(M+H)^+$=396 (метод P). СЖХ: RT=4,29 мин, $(M+H)^+$=396 (метод AD). **Соединение 2326**: ЖХМС: RT=2,69 мин, $(M+H)^+$=396 (метод AK). СЖХ: RT=4,45 мин, $(M+H)^+$=396 (метод AD).

[1311] **((*S*)-3-((Диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (соединение 2313)**

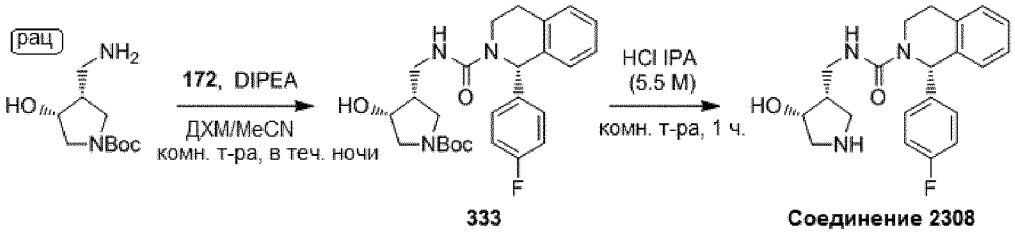



[1312] Синтез ((S)-3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**соединение 2313**).

[1313] Исходя из дигидрохлорида (*R*)-*N*, *N*-диметил-1-(пирролидин-3-ил)метанамина (69,4 мг, 0,345 ммоль) и *N*, *N*-диизопропилэтиламина (0,181 мл, 1,035 ммоль), а также (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонилхлорида (см. **соединение 2324**, 100 мг, 0,345 ммоль), получали ((*S*)-3-((диметиламино)метил)пирролидин-1-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**соединение 2313**), как описано для *трет*-бутил-(*S* и *R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (см. **соединение 2324**). После основного выделения продукта (насыщенный водный раствор $NaHCO_3$/дихлорметан), очистки кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5%; t=1 мин 10% A; t=15 мин 50% A; t=1 мин 100%; t=5 мин 100% A; обнаружение: 220/263 нм) проводили обессоливание (ионообменная хроматография на колонке SCX-2 (5 г)) и лиофилизацию из ацетонитрила и воды (1:1). ЖХМС: RT=2,71 мин, $(M+H)^+$=382 (метод AK).

[1314] Соединение 2314 получали таким же способом синтеза, как соединение 2313. **Соединение 2314** $(M+H)^+$=382. RT=2,73 мин (метод AK).

[1315] (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*цис*-4-гидроксипирролидин-3-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2308)



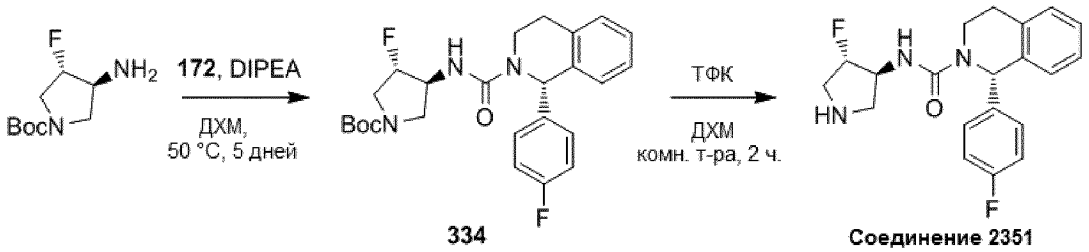

[1316] Синтез трет-бутил-цис-3-(((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата.

[1317] Исходя из *трет*-бути-*цис*-3-(аминометил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (70 мг, 0,32 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонилхлорида (см. **соединение 2324**), получали *трет*-бутил-*цис*-3-(((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилат (0,152 г, (90% мас.) в соответствии со способом, описанным для *трет*-бутил-(*S* и *R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-окса-2,9-диазаспиро[4.5]декан-9-карбоксилата (см. **соединение 2324**; смесь 3:2 дихлорметана и ацетонитрила), и использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: RT=1,76 мин, $(M\text{-}tBu+H)^+$=414 (метод P).

[1318] Синтез (S)-1-(4-фторфенил)-N-((цис-4-гидроксипирролидин-3-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2308**).

[1319] Исходя из *трет*-бутил-*цис*-3-(((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)метил)-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (69 мг, 0,15 ммоль), получали (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((*цис*-4-гидроксипирролидин-3-ил)метил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (**соединение 2308**) в соответствии со способом, описанным для (*S*)-*N*-((транс)-3-амино-1-метилциклобутил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2271**). После выделения продукта элюировали раствор продукта через колонку SCX-2 (1 г) и лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1). ЖХМС: RT=1,03 мин, $(M+H)^+$=370 (метод P).

[1320] (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (соединение 2351)




[1321] Синтез трет-бутил-(3S,4S)-3-фтор-4-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата.

[1322] (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонилхлорид (см. **соединение 2324**, 70,9 мг, 0,245 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-(3*S*,4*S*)-3-амино-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,245 ммоль) и *N*, *N*-диизопропилэтиламина (0,047 мл, 0,269 ммоль) в дихлорметане (2 мл). После перемешивания в течение 5 дней при 50 °C концентрировали реакционную смесь досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 50% этилацетата в гептане) с получением трет-бутил-(3*S*,4*S*)-3-фтор-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата. ЖХМС: RT=2,19 мин, $(M\text{-}H)^+$=456 (метод B).

[1323] Синтез (S)-1-(4-фторфенил)-N-((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксамида (**соединение 2351**).

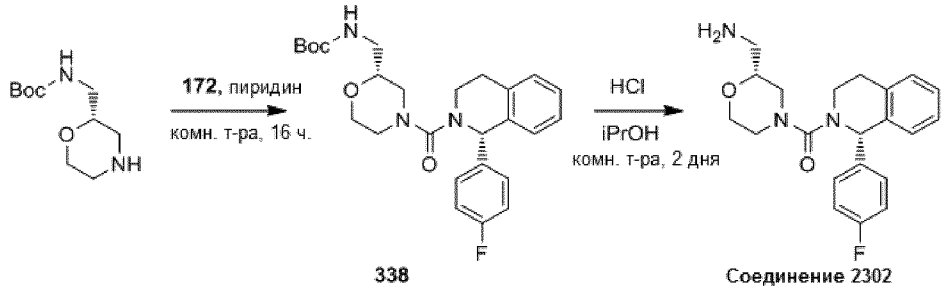
[1324] Исходя из трет-бутил-(3*S*,4*S*)-3-фтор-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)пирролидин-1-карбоксилата (79 мг, 0,173 ммоль), получали (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-((3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамид (**соединение 2351**), как описано для 2,2,2-трифторацетата (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-(3-(проп-2-ин-1-иламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2201**). После выделения продукта обессоливали продукт (ионообменная хроматография на колонке SCX-2 (2 г)). ЖХМС: RT=1,03 мин, $(M+H)^+$=358 (метод P). СЖХ: RT=2,80 мин, $(M+H)^+$=358 (метод AD).

[1325] Соединения 2352, 2253 и 2360 получали таким же способом синтеза, как соединение 2351. **Соединение 2352** $(M+H)^+$=358. RT=1,04 мин (метод P).

[1326] **Соединение 2353** $(M+H)^+$=358. RT=1,04 мин (метод P).

[1327] **Соединение 2360** $(M+H)^+$=358. RT=1,04 мин (метод P).

[1328] ((*R*)-2-(Аминометил)морфолино)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (соединение 2302)




[1329] Синтез трет-бутил-(((R)-4-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-2-ил)метил)карбамата.

[1330] Трет-бутил-(*S*)-(морфолин-2-илметил)карбамат (226 мг, 1,044 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонилхлорида (см. **соединение 2324**, 275 мг, 0,949 ммоль) в пиридине (1,5 мл). Перемешивали реакционную смесь в течение 16 часов при комнатной температуре. Разбавляли реакционную смесь дихлорметаном (25 мл), промывали водным раствором HCl (1 M, 25 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (25 мл) и насыщенным солевым раствором (25 мл), сушили над Na2SO4 и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил-(((*R*)-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-2-ил)метил)карбамата. ЖХМС: RT=2,166 мин, $(M+H)^+$=470 (метод A).

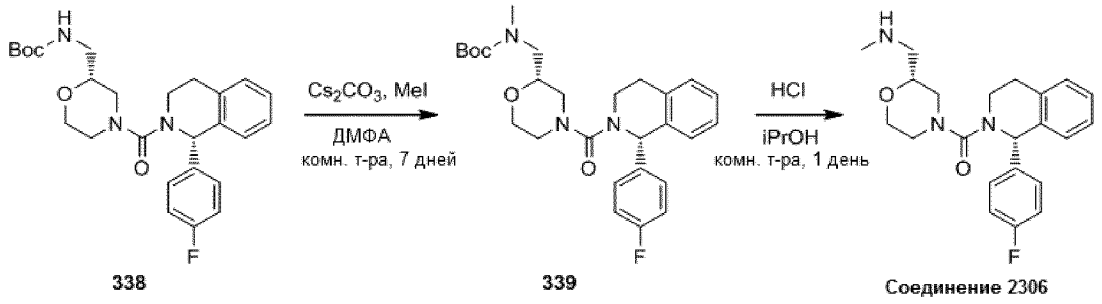
[1331] Синтез ((R)-2-(аминометил)морфолино)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**соединение 2302**).

[1332] Исходя из трет-бутил-(((*R*)-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-2-ил)метил)карбамата (150 мг, 0,319 ммоль), получали ((*R*)-2-(аминометил)морфолино)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**соединение 2302**), как описано для (*S*)-*N*-((транс)-3-амино-1-метилциклобутил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2271**). Раствор продукта элюировали через колонку SCX-2 (5 г) и лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1). ЖХМС: RT=1,052 мин, $(M+H)^+$=370

(метод P).

[1333] Соединение 2303 получали таким же способом синтеза, как соединение 2302. **Соединение 2303** $(M+H)^+$=370. RT=1,05 мин (метод P).

[1334] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-2-((метиламино)метил)морфолино)метанон (соединение 2306)



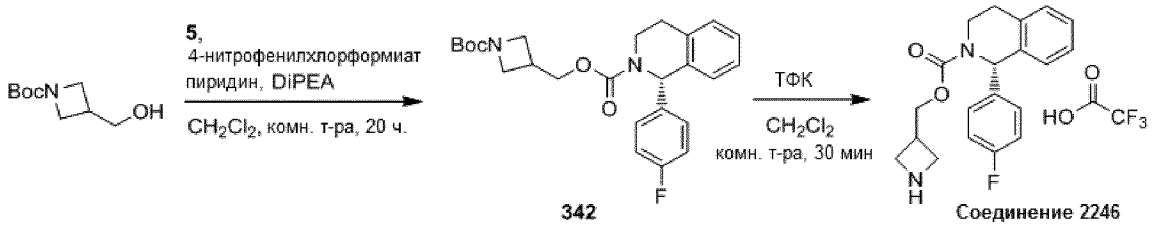

[1335] Синтез трет-бутил-(((S)-4-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-2-ил)метил)(метил)карбамата.

[1336] Добавляли метилиодид (128 мкл, 2,058 ммоль) к смеси трет-бутил-(((*R*)-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-2-ил)метил)карбамата (см. **соединение 2302**, 249 мг, 0,514 ммоль) и карбоната цезия (838 мг, 2,572 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (2,5 мл) и перемешивали в течение 7 дней. Разбавляли смесь диэтиловым эфиром (25 мл), промывали водой (3×25 мл), сушили над Na2SO4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0% до 75% этилацетата в гептане) с получением трет-бутил-(((*S*)-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-2-ил)метил)(метил)карбамата. ЖХМС: RT=2,238 мин, $(M+H)^+$=484 (метод A).

[1337] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-2-((метиламино)метил)морфолино)метанона (**соединение 2306**).

[1338] Исходя из трет-бутил-(((*S*)-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-2-ил)метил)(метил)карбамата (112 мг (90% мас.), 0,209 ммоль), получали ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-2-((метиламино)метил)морфолино)метанон (**соединение 2306**), как описано для (*S*)-*N*-((транс)-3-амино-1-метилциклобутил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2271**). Раствор продукта элюировали через колонку SCX-2 (1 г) и лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1). ЖХМС: RT=1,063 мин, $(M+H)^+$=384 (метод P).

[1339] **Азетидин-3-илметил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата 2,2,2-трифторацетат (соединение 2246)**



[1340] Синтез (1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

[1341] Исходя из трет-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,32 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (73 мг, 0,32 ммоль), получали (1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (71 мг) в соответствии со способом, описанным для трет-бутил-(*цис*-3-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамата (см. **соединение 2236**), после очистки колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 10 до 100% этилацетата в гептане). ЖХМС: RT=2,24 мин, $(M+Na)^+$=463 (метод А).

[1342] Синтез 2,2,2-трифторацетата азетидин-3-илметил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**соединение 2246**).

[1343] Исходя из (1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (71 мг, 0,16 ммоль), получали 2,2,2-трифторацетат азетидин-3-илметил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**соединение 2246**) в соответствии со способом, описанным для 2,2,2-трифторацетата (*S*)-1-(4-фторфенил)-*N*-(3-(проп-2-ин-1-иламино)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2201**). После обессоливания (ионообменная хроматография на колонке SCX-2 (1 г)) очищали молекулу кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=16 мин 50% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; обнаружение: 220 нм), концентрировали из смеси дихлорметана (0,5 мл) и трифторуксусной кислоты (10 мкл) и лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл). ЖХМС: RT=2,63 мин, $(M+H)^+$=341 (метод АК).

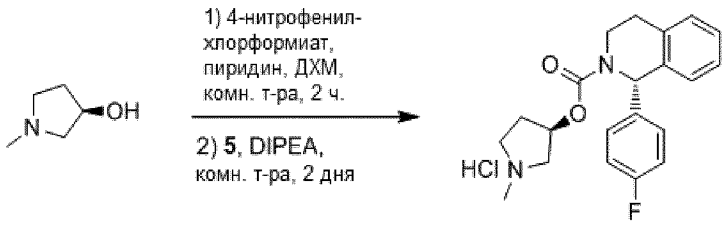
[1344] Соединения 2258, 2260, 2263, 2272 получали таким же способом синтеза, как соединение 2246:

[1345] **Соединение 2258** $(M+H)^+$=359. RT=1,12 мин (метод Р).

[1346] **Соединение 2260** $(M+H)^+$=371. RT=2,63 мин (метод АК).

[1347] **Соединение 2263** $(M+H)^+$=371. RT=2,703 мин (метод АК).

[1348] Соединение 2272 $(M+H)^+$=341. RT=1,07 мин (метод Р). (*R*)-1-метилпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата гидрохлорид (соединение 2250)




Соединение 2250

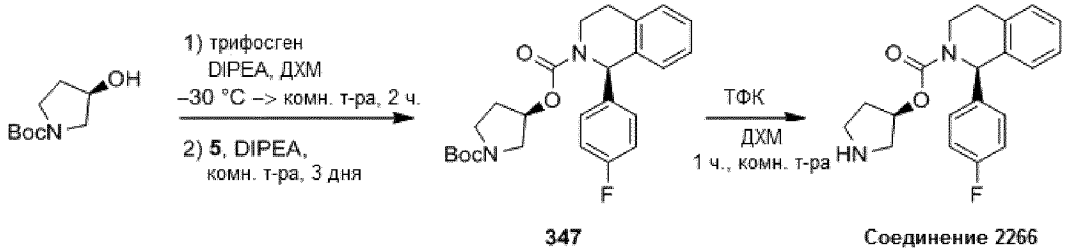
[1349] Синтез гидрохлорида (R)-1-метилпирролидин-3-ил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**соединение 2250**).

[1350] Исходя из (*R*)-1-метилпирролидин-3-ола (109 мкл, 0,989 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (270 мг, 1,19 ммоль), получали гидрохлорид (*R*)-1-метилпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (**соединение 2250**) в соответствии со способом, описанным для трет-бутил-(*цис*-3-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбоксамидо)циклобутил)карбамата (см. **соединение 2236**). После основного выделения продукта очищали молекулу основной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=2 мин 40% A; t=17 мин 60% A; t=18 мин 100% A; t=23 мин 100% A; обнаружение 220/264 нм) и кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=17 мин 40% A; t=18 мин 100% A; t=23 мин 100% A; обнаружение 220/270 нм). Остаток лиофилизировали из ацетонитрила (0,5 мл) и водного раствора HCl (0,5 M, 1 мл). ЖХМС: RT=1,10 мин, $(M+H)^+$=355 (метод P).

[1351] Соединение 2251 получали таким же способом синтеза, как соединение 2250.

[1352] **Соединение 2251** $(M+H)^+$=355. RT=1,09 мин (метод P).

[1353] (*R*)-Пирролидин-3-ил-(*R*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (Соединение 2266)




[1354] Синтез (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил-(R)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

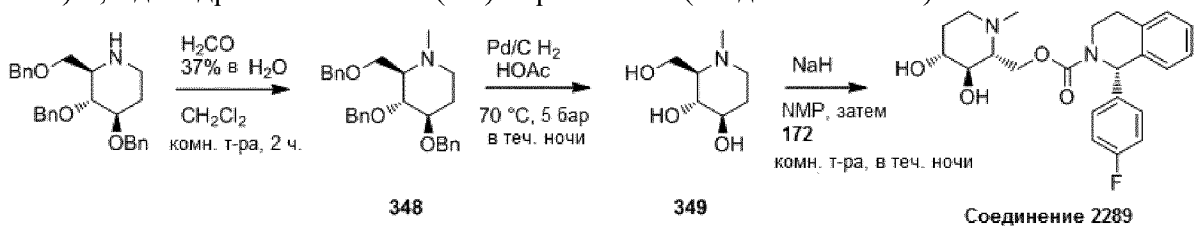
[1355] В атмосфере аргона добавляли раствор *трет*-бутил-(*R*)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (0,20 г, 1,1 ммоль) в дихлорметане (5,0 мл) к раствору бис(трихлорметил)карбоната (0,11 г, 0,36 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл) при -30 °C. Затем добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,22 мл, 1,3 ммоль) и оставляли реакционную смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2 часов. Добавляли (*R*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (0,26 г, 1,1 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (0,22 мл, 1,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 дней. Концентрировали смесь досуха при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 100% этилацетата в гептане) с получением (*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил-(*R*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата. ЖХМС: RT=2,29 мин, $(M+Na)^+$=463 (метод B).

[1356] Синтез (R)-пирролидин-3-ил-(R)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**соединение 2266**).

[1357] Исходя из (*R*)-1-(*трет*-бутоксикарбонил)пирролидин-3-ил-(*R*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (73 мг, 0,17 ммоль), получали (*R*)-пирролидин-3-ил-(*R*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат

(**соединение 2266**, 20 мг) в соответствии со способом, описанным для (*R*)-пирролидин-3-ил-(*S*)-1-(3-фторбицикло[1.1.1]пентан-1-ил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (**соединение 2290**), и проводили обессоливание (ионообменная хроматография на колонке SCX-2 (5 г)). ЖХМС: RT=2,63 мин, $(M+H)^+$=341 (метод AK). Хиральная ЖХ: RT=7,70 мин (метод AB).

[1358] ((2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-Дигидрокси-1-метилпиперидин-2-ил)метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (соединение 2289)




[1359] Синтез (2R,3R,4R)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-метилпиперидина.

[1360] Добавляли формальдегид (37% мас. раствор в воде, стабилизированный 10-15% метанола, 0,392 мл, 5,22 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (1,107 г, 5,22 ммоль) к раствору (2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)пиперидина (1,09 г, 2,61 ммоль) в дихлорметане (12 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (10 мл) и смесью насыщенного водного раствора $K_2CO_3$ и воды (1:1, 10 мл). Разделяли слои на разделителе фаз и выпаривали органический фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 10% метанола в дихлорметане) с получением (2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-метилпиперидина. ЖХМС: RT=2,36 мин, $(M+H)^+$=432 (метод B).

[1361] Синтез (2R,3R,4R)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3,4-диола.

[1362] Добавляли палладий на углероде (10% мас., содержащий 50% воды, 0,46 г, 0,216 ммоль) в дегазированный раствор (2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-бис(бензилокси)-2-((бензилокси)метил)-1-метилпиперидина (0,93 г, 2,155 ммоль) в уксусной кислоте (20 мл). Гидрировали смесь при 70°C и 5 бар в течение ночи, затем оставляли остывать до комнатной температуры, продували азотом и фильтровали через слой целита в стеклянном фильтре. Остаток промывали смесью воды и этанола (3:1). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и затем выпаривали из воды (50 мл) и этанола (3×50 мл). Растворяли остаток в метаноле (10 мл) и добавляли метоксид натрия (35% мас. раствор в метаноле, 0,4 мл, 2,16 ммоль). Перемешивали смесь в течение 1 часа, затем доводили pH смеси до 7, добавляя водный раствор HCl (1 M), и концентрировали полученную смесь при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл) и переносили в колонку, содержащую Dowex® 50WX8, 50-100 меш (около 100 мл). Элюировали колонку водой до нейтральной реакции элюата, а затем элюировали водным раствором аммиака (1 M). Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали при пониженном давлении с получением (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3,4-

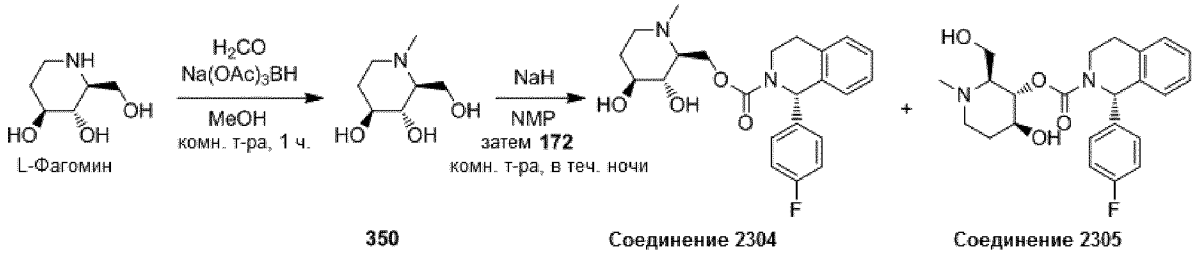
диола.

[1363] Синтез ((2R,3R,4R)-3,4-дигидрокси-1-метилпиперидин-2-ил)метил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**соединение 2289**).

[1364] Добавляли гидрид натрия (60% мас. дисперсия в минеральном масле, 2,481 мг, 0,062 ммоль) к (2*R*,3*R*,4*R*)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3,4-диолу (10 мг, 0,062 ммоль) в *N*-метил-2-пирролидиноне (сухой, 0,2 мл). Через 10 минут добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонилхлорид (см. **соединение 2324**, 18,8 мг, 0,065 ммоль). Перемешивали смесь в течение 4 часов, затем разбавляли метанолом (1 мл) и очищали основной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=1 мин 20% A; t=15 мин 60% A; t=1 мин 100% A; t=5 мин 100% A; обнаружение: 210/264 нм). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении и лиофилизариовали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-дигидрокси-1-метилпиперидин-2-ил)метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (**соединение 2289**). ЖХМС: RT=1,45 мин, $(M+H)^+$=415 (метод Q).

[1365] ((2*S*,3*S*,4*S*)-3,4-дигидрокси-1-метилпиперидин-2-ил)метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (соединение 2304) и

[1366] (2*S*,3*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (соединение 2305)




[1367] Синтез (2S,3S,4S)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3,4-диола.

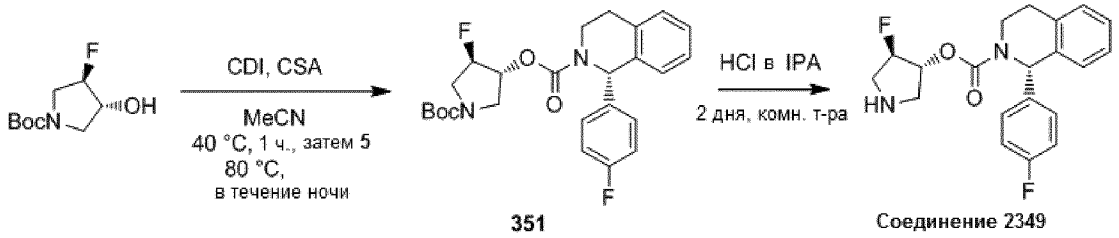
[1368] Добавляли формальдегид (37% мас. раствор в воде, стабилизированный 10-15% метанола, 0,225 мл, 2,99 ммоль), затем триацетоксиборгидрид натрия (634 мг, 2,99 ммоль) к раствору (2*S*,3*S*,4*S*)-2-(гидроксиметил)пиперидин-3,4-диола (88 мг, 0,598 ммоль) в метаноле (5 мл). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через 1 час разбавляли реакционную смесь водой (10 мл) и удаляли метанол при пониженном давлении. Остаток переносили на колонку, содержащую Dowex® 50WX8, 50-100 меш ($H^+$-форма, около 50 мл). Элюировали колонку водой до нейтральной реакции и затем водным раствором аммиака (1 М). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (2*S*,3*S*,4*S*)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3,4-диола.

[1369] Синтез ((2S,3S,4S)-3,4-дигидрокси-1-метилпиперидин-2-ил)метил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**соединение 2304**) и (2S,3S,4S)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3-ил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**соединение 2305**).

[1370] Исходя из (2*S*,3*S*,4*S*)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3,4-диола (88 мг,

0,546 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбонилхлорида (см. **соединение 2324**, 158 мг, 0,546 ммоль), получали (2*S*,3*S*,4*S*)-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (**соединение 2305**) как первого элюированного СЖХ изомера, и ((2*S*,3*S*,4*S*)-3,4-дигидрокси-1-метилпиперидин-2-ил)метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (**соединение 2304**) как второго элюированного СЖХ изомера, как описано для ((2*R*,3*R*,4*R*)-3,4-дигидрокси-1-метилпиперидин-2-ил)метил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (**соединение 2289**). После выделения продукта очищали молекулы основной обращенно-фазовой ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=1 мин 20% A; t=15 мин 60% A; t=1 мин 100% A t=5 мин 100% A; обнаружение: 210/264 нм), затем хиральной СЖХ (метод S). **Соединение 2304**: ЖХМС: RT=1,45 мин, $(M+H)^+$=415 (метод Q). **Соединение 2305**: ЖХМС: RT=1,49 мин, $(M+H)^+$=415 (метод Q).

[1371] (3*R*,4*R*)-4-фторпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (соединение 2349)




[1372] Синтез (3R,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

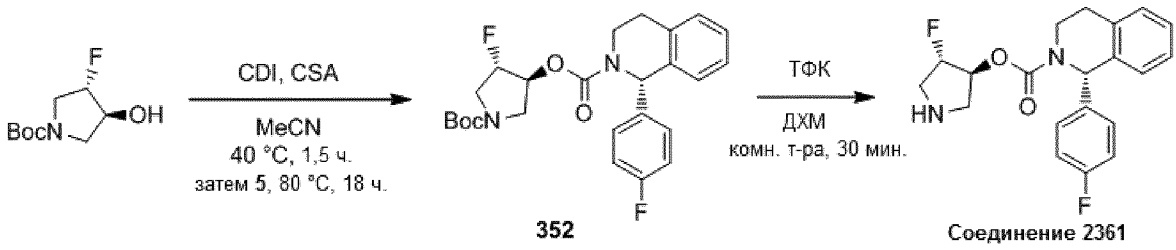
[1373] В атмосфере аргона добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (43,5 мг, 0,268 ммоль) к суспензии трет-бутил-(3*R*,4*R*)-3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,244 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) и перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 1 часа. При комнатной температуре добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (60,9 мг, 0,268 ммоль), затем DL-10-камфорсульфоновую кислоту (102 мг, 0,439 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл). Экстрагировали водный слой дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na2SO4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией (диоксид кремния, от 0 до 30% этилацетата в гептане) с получением (3*R*,4*R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата. ЖХМС: RT=2,33 мин, $(M-tBu+H)^+$=403 (метод B).

[1374] Синтез (3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**соединение 2349)**.

[1375] Исходя из (3*R*,4*R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (70 мг, 0,153 ммоль), получали

(3*R*,4*R*)-4-фторпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (**соединение 2349**), как описано для (*S*)-*N*-((транс)-3-амино-1-метилциклобутил)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксамида (**соединение 2271**), и элюировали через колонку SCX-2 (1 г). ЖХМС: RT=1,08 мин, $(M+H)^+$=359 (метод P).

[1376] (3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (соединение 2361)




[1377] Синтез (3S,4S)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата.

[1378] Исходя из трет-бутил-(3*S*,4*S*)-3-фтор-4-гидроксипирролидин-1-карбоксилата(50,0 мг, 0,244 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (60,9 мг, 0,268 ммоль), получали (3*S*,4*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат, как описано для (3*R*,4*R*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (см. **соединение 2349)**. ЖХМС: RT=2,31 мин, $(M-tBu+H)^+$=403 (метод B).

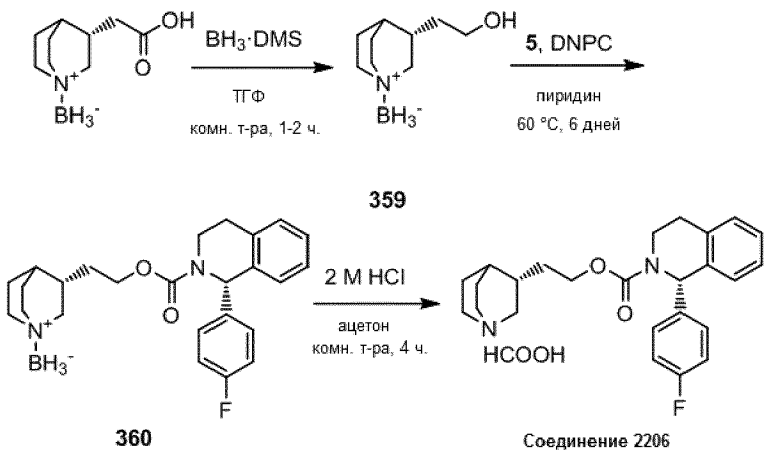
[1379] Синтез (3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**соединение 2361**).

[1380] Исходя из (3*S*,4*S*)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-фторпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (89,2 мг (92% мас.), 0,179 ммоль), получали (3*S*,4*S*)-4-фторпирролидин-3-ил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат (**соединение 2361**), как описано для (*R*)-пирролидин-3-ил-(*R*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (**соединение 2266**), используя смесь насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора $K_2CO_3$ (2:1, 15 мл) для основного выделения продукта. ЖХМС: RT=1,08 мин, $(M+H)^+$=359 (метод P). СЖХ: наблюдали частичную эпимеризацию (неосновное разделение), RT=2,70 мин, $(M+H)^+$=359 (метод AR).

[1381] Соединения 2362 и 2363 получали таким же способом синтеза, как соединение 2361: **соединение 2362** $(M+H)^+$=359. RT=1,10 мин (метод P).

[1382] **Соединение 2363** $(M+H)^+$=359. RT=1,10 мин (метод P).

[1383] 2-((*S*)-Хинуклидин-3-ил)этил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата формиат (соединение 2206)




[1384] Синтез ((S)-2-(хинуклидин-3-ил)этан-1-ол)тригидробората.

[1385] В атмосфере азота добавляли комплекс борана с диметилсульфидом (2 М в тетрагидрофуране, 0,273 мл, 0,546 ммоль) к раствору (*S*)-(3-(карбоксиметил)хинуклидин-1-ий-1-ил)тригидробората (50 мг, 0,273 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 3 мл). Через 2 часа гасили реакционную смесь посредством добавления воды и экстрагировали хлороформом (дважды). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением ((*S*)-2-(хинуклидин-3-ил)этан-1-ол)тригидробората.

[1386] Синтез (2-((S)-хинуклидин-3-ил)этил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилат)тригидробората.

[1387] Исходя из ((*S*)-2-(хинуклидин-3-ил)этан-1-ол)тригидробората (47 мг, 0,278 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (63,2 мг, 0,278 ммоль), получали (2-((*S*)-хинуклидин-3-ил)этил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат)тригидроборат при 60 °C, как описано для трет-бутил-(S)-7-(бензилокси)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (см. **соединение 2115**). Молекулу очищали кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=2 мин 20% A, t=17 мин 60% A, t=18 мин 100% A, t=24 мин 100% A; обнаружение: 220/270/288 нм). ЖХМС: RT=2,21 мин, $(M+Na)^+$=445 (метод A).

[1388] Синтез формиата 2-((S)-хинуклидин-3-ил)этил-(S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-карбоксилата (**соединение 2206**).

[1389] Добавляли водный раствор HCl (2 М, 0,092 мл, 0,185 ммоль) к раствору (2-((*S*)-хинуклидин-3-ил)этил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилат)тригидробората (26 мг, 0,062 ммоль) в ацетоне (1 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество водного раствора HCl (2 М, 0,154 мл, 0,308 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение еще одного часа. Концентрировали реакционную смесь досуха при пониженном давлении. Остаток дважды очищали кислотной препаративной ЖХСД (линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=2 мин 10% A, t=17 мин 50% A, t=18 мин 100% A, t=23 мин 100% A; обнаружение: 220/254/270 нм) с получением формиата 2-((*S*)-хинуклидин-3-ил)этил-(*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-карбоксилата (**соединение 2206**) после

лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл). ЖХМС: 99%, RT=2,98 мин, $(M+H)^+$=409 (метод C).

[1390] Клеточные анализы: Для измерения эффективности соединений использовали клеточный анализ индукции програнулина в клеточных линиях мышиной первичной микроглии (pMG), первичных кортикальных нейронов и BV-2. Клетки BV-2 расщепляли за день до внесения в 96-луночный планшет при около 80%. Клетки необходимо высевать на день раньше и оставлять на 1 час периода прикрепления и на 16 часов инкубации. Уровни програнулина, секретированного в среду клеточной культуры или сохранившегося в клеточном лизате, могут быть количественно измерены посредством считывания на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), и измерение секретированного мышиного PGRN в среде определяли способом, опубликованным Ghidoni et al. в 2012. Стандартные наборы ELISA для измерения PGRN доступны у таких поставщиков как Adipogen, R&D и Biovendor.

[1391] Анализы in vivo: Можно использовать протокол мышиного ELISA для обнаружения програнулина в головном мозге, плазме или спинномозговой жидкости (СМЖ), с мышами GRN +/- или мышами GRN +/+ (доступными у компании TACONIC). Мышам вводят соединение, описанное в настоящем документе, и оценивают количество програнулина в головном мозге спустя определенное количество времени. Мышей, обработанных экспериментальным соединение или соединениями, сравнивают с контрольными мышами, которые не обработаны данным соединением. Обработку можно осуществлять посредством однократного или многократного введения доз соединений. Контрольным образцам присваивают относительное значение 100%.

[1392] Другие анализы *in vivo* можно проводить с использованием GRN +/- и GRN +/+ крыс, низших приматов (например, обезьян, собак), используя аналогичный протокол.

[1393] Лечение экспериментальным соединением увеличивает секрецию програнулина по сравнению с контрольным образцом, и указанное увеличение составляет по меньшей мере около 110%, по меньшей мере около 130%, по меньшей мере около 150%, по меньшей мере около 180%, по мемньшей мере около 200%, по меньшей мере около 250% или по меньшей мере около 300%.

[1394] Ниже в таблицах C и D представлены результаты анализа PGRN, описанного выше.

Таблица C

| **№ соединения** | **$EC_{50}$, мкм** |
|---|---|
| Соединение 2001 | 0,17 |
| Соединение 2002 | 0,748 |
| Соединение 2003 | 1,13 |
| Соединение 2004 | 1,05 |
| Соединение 2005 | 0,587 |

| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2006 | >10,0 |
| Соединение 2007 | 1,19 |
| Соединение 2008 | 0,559 |
| Соединение 2009 | 0,811 |
| Соединение 2010 | >10,0 |
| Соединение 2011 | >10,0 |
| Соединение 2012 | >10,0 |
| Соединение 2013 | >10,0 |
| Соединение 2014 | 2,32 |
| Соединение 2015 | 1,5 |
| Соединение 2016 | 0,581 |
| Соединение 2017 | 0,722 |
| Соединение 2018 | 1,89 |
| Соединение 2019 | 0,965 |
| Соединение 2020 | 0,23 |
| Соединение 2021 | 0,735 |
| Соединение 2022 | 0,96 |
| Соединение 2023 | 1,18 |
| Соединение 2024 | >10,0 |
| Соединение 2025 | >10,0 |
| Соединение 2026 | >10,0 |
| Соединение 2027 | >10,0 |
| Соединение 2028 | >10,0 |
| Соединение 2029 | >10,0 |
| Соединение 2030 | >10,0 |
| Соединение 2031 | 5,75 |
| Соединение 2032 | >10,0 |
| Соединение 2033 | >10,0 |
| Соединение 2034 | 6,07 |
| Соединение 2035 | >10,0 |
| Соединение 2036 | >10,0 |

| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2037 | >8,09 |
| Соединение 2038 | >10,0 |
| Соединение 2039 | >10,0 |
| Соединение 2040 | >10,0 |
| Соединение 2041 | >10,0 |
| Соединение 2042 | 3,20 |
| Соединение 2043 | >10,0 |
| Соединение 2044 | 4,71 |
| Соединение 2045 | >10,0 |
| Соединение 2046 | 1,72 |
| Соединение 2047 | >2,69 |
| Соединение 2048 | 1,9 |
| Соединение 2049 | 1,55 |
| Соединение 2050 | 3,9 |
| Соединение 2051 | >10,0 |
| Соединение 2052 | 6,82 |
| Соединение 2053 | 5,74 |
| Соединение 2054 | 4,74 |
| Соединение 2055 | 3,3 |
| Соединение 2056 | >10,0 |
| Соединение 2057 | >10,0 |
| Соединение 2058 | 3 |
| Соединение 2059 | >10,0 |
| Соединение 2060 | >10,0 |
| Соединение 2061 | 0,321 |
| Соединение 2062 | 1,12 |
| Соединение 2063 | >10,0 |
| Соединение 2064 | >10,0 |
| Соединение 2065 | >10,0 |
| Соединение 2066 | >10,0 |
| Соединение 2067 | 0,24 |

| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2068 | 3,37 |
| Соединение 2069 | 4,13 |
| Соединение 2070 | 3,62 |
| Соединение 2071 | 3,72 |
| Соединение 2072 | 8,08 |
| Соединение 2073 | >10,0 |
| Соединение 2074 | 3,4 |
| Соединение 2075 | 0,895 |
| Соединение 2076 | >10,0 |
| Соединение 2077 | >10,0 |
| Соединение 2078 | 5,35 |
| Соединение 2079 | 4,83 |
| Соединение 2080 | >10,0 |
| Соединение 2081 | >10,0 |
| Соединение 2082 | 7,46 |
| Соединение 2083 | 6,07 |
| Соединение 2084 | >10,0 |
| Соединение 2085 | 4,99 |
| Соединение 2086 | >10,0 |
| Соединение 2087 | >10,0 |
| Соединение 2088 | >10,0 |
| Соединение 2089 | >10,0 |
| Соединение 2090 | >10,0 |
| Соединение 2091 | >10,0 |
| Соединение 2092 | >10,0 |
| Соединение 2093 | 0,379 |
| Соединение 2094 | 7,22 |
| Соединение 2095 | 3,17 |
| Соединение 2096 | 0,387 |
| Соединение 2097 | 2,82 |
| Соединение 2098 | 0,339 |

| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2099 | 1,88 |
| Соединение 2100 | >10,0 |
| Соединение 2101 | >10,0 |
| Соединение 2102 | 0,278 |
| Соединение 2103 | 4,28 |
| Соединение 2104 | 1,61 |
| Соединение 2105 | 1,07 |
| Соединение 2106 | >10,0 |
| Соединение 2107 | >10,0 |
| Соединение 2108 | >3,16 |
| Соединение 2109 | >10,0 |
| Соединение 2110 | 7,82 |
| Соединение 2111 | 0,635 |
| Соединение 2112 | 8,27 |
| Соединение 2113 | 0,596 |
| Соединение 2114 | 0,401 |
| Соединение 2115 | 8,37 |
| Соединение 2116 | >10,0 |
| Соединение 2117 | >10,0 |
| Соединение 2118 | >10,0 |
| Соединение 2119 | >10,0 |
| Соединение 2120 | 2,68 |
| Соединение 2121 | >10,0 |
| Соединение 2122 | 3,28 |
| Соединение 2123 | >10,0 |
| Соединение 2124 | 5,34 |
| Соединение 2125 | >3,16 |
| Соединение 2126 | 1,25 |
| Соединение 2127 | 1,86 |
| Соединение 2128 | 7,54 |
| Соединение 2129 | 0,358 |

| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2130 | >3,16 |
| Соединение 2131 | 4,19 |
| Соединение 2132 | 3,07 |
| Соединение 2133 | 9,76 |
| Соединение 2134 | >10,0 |
| Соединение 2135 | 2,66 |
| Соединение 2136 | >3,16 |
| Соединение 2137 | >3,16 |
| Соединение 2138 | 1,21 |
| Соединение 2139 | >10,0 |
| Соединение 2140 | 9,91 |
| Соединение 2141 | >10,0 |
| Соединение 2142 | 8,49 |
| Соединение 2143 | 7,75 |
| Соединение 2144 | 1,34 |
| Соединение 2145 | 2,93 |
| Соединение 2146 | 1,61 |
| Соединение 2147 | 4,74 |
| Соединение 2148 | 8,83 |
| Соединение 2149 | >10,0 |
| Соединение 2150 | 9,46 |
| Соединение 2151 | 1,16 |
| Соединение 2152 | 6,4 |
| Соединение 2153 | >10,0 |
| Соединение 2154 | 0,353 |
| Соединение 2155 | >10,0 |
| Соединение 2156 | 0,713 |
| Соединение 2161 | >10,0 |
| Соединение 2162 | >10,0 |
| Соединение 2163 | >10,0 |
| Соединение 2165 | >10,0 |

| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2168 | 2,54 |
| Соединение 2170 | 1,59 |
| Соединение 2171 | 0,13 |
| Соединение 2172 | 0,43 |
| Соединение 2173 | 3,22 |
| Соединение 2174 | 2,15 |
| Соединение 2175 | 4,13 |
| Соединение 2176 | 0,29 |
| Соединение 2177 | >3,16 |
| Соединение 2178 | 0,59 |
| Соединение 2179 | 0,12 |
| Соединение 2180 | 0,083 |
| Соединение 2181 | 0,22 |
| Соединение 2182 | >10,0 |
| Соединение 2183 | 9,60 |
| Соединение 2184 | >10,0 |
| Соединение 2185 | >10,0 |
| Соединение 2186 | >10,0 |
| Соединение 2187 | 0,40 |
| Соединение 2188 | 3,21 |
| Соединение 2189 | 3,32 |
| Соединение 2192 | >10,0 |
| Соединение 2193 | 2,51 |
| Соединение 2194 | 3,2 |
| Соединение 2195 | 1,7 |
| Соединение 2196 | >10,0 |
| Соединение 2197 | 1,06 |
| Соединение 2198 | >10,0 |

Таблица D

| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2203 | 0,27 |
| Соединение 2204 | 0,65 |

| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2206 | 1,99 |
| Соединение 2208 | 7,22 |

| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2209 | 0,73 |
| Соединение 2210 | 0,86 |
| Соединение 2211 | 3,03 |
| Соединение 2212 | 3,05 |
| Соединение 2213 | 3,53 |
| Соединение 2214 | 3,61 |
| Соединение 2215 | 2,7 |
| Соединение 2216 | 2,67 |
| Соединение 2217 | 3,94 |
| Соединение 2218 | 3,95 |
| Соединение 2219 | 6,21 |
| Соединение 2220 | 5,5 |
| Соединение 2221 | 7,83 |
| Соединение 2222 | 0,94 |
| Соединение 2223 | 1,58 |
| Соединение 2224 | 0,48 |
| Соединение 2225 | 1,01 |
| Соединение 2226 | 2,68 |
| Соединение 2227 | 4,15 |
| Соединение 2230 | 1,07 |
| Соединение 2231 | 1,04 |
| Соединение 2237 | 0,43 |
| Соединение 2238 | 0,72 |
| Соединение 2239 | 1,14 |
| Соединение 2240 | 2,39 |
| Соединение 2241 | 8,79 |
| Соединение 2242 | 3,95 |
| Соединение 2243 | 0,36 |
| Соединение 2244 | 3,26 |
| Соединение 2245 | 0,46 |
| Соединение 2246 | 0,77 |

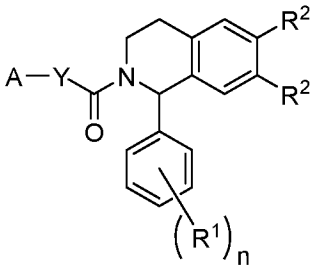
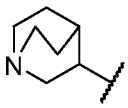
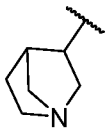
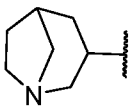
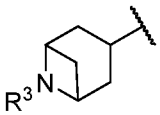
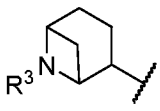
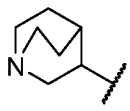
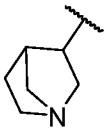
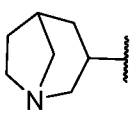
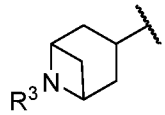
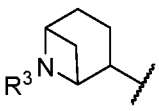
| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2247 | >10,0 |
| Соединение 2248 | 1,24 |
| Соединение 2249 | >10,0 |
| Соединение 2250 | 0,1 |
| Соединение 2251 | 0,11 |
| Соединение 2252 | 0,12 |
| Соединение 2253 | 0,11 |
| Соединение 2254 | 2,91 |
| Соединение 2255 | 0,24 |
| Соединение 2256 | 0,17 |
| Соединение 2257 | 0,55 |
| Соединение 2258 | 0,27 |
| Соединение 2259 | >10,0 |
| Соединение 2260 | 0,73 |
| Соединение 2261 | >10,0 |
| Соединение 2262 | >10,0 |
| Соединение 2263 | 1,28 |
| Соединение 2264 | 1,06 |
| Соединение 2265 | 0,286 |
| Соединение 2266 | 0,255 |
| Соединение 2267 | 0,13 |
| Соединение 2268 | 0,18 |
| Соединение 2269 | 0,656 |
| Соединение 2270 | 0,515 |
| Соединение 2272 | 2,03 |
| Соединение 2273 | 0,319 |
| Соединение 2274 | 1,4 |
| Соединение 2275 | 0,447 |
| Соединение 2276 | 1,05 |
| Соединение 2277 | 1,06 |
| Соединение 2278 | 0,439 |

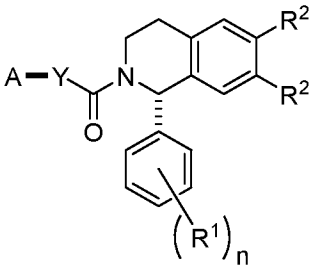
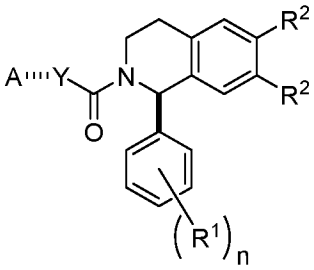
| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2279 | 0,428 |
| Соединение 2280 | 1,18 |
| Соединение 2281 | 0,273 |
| Соединение 2282 | > 10,0 |
| Соединение 2283 | > 10,0 |
| Соединение 2284 | 0,806 |
| Соединение 2285 | 3,44 |
| Соединение 2286 | 2,84 |
| Соединение 2287 | 0,351 |
| Соединение 2288 | 0,248 |
| Соединение 2289 | > 10,0 |
| Соединение 2291 | 0,591 |
| Соединение 2292 | 0,431 |
| Соединение 2293 | > 10,0 |
| Соединение 2294 | > 10,0 |
| Соединение 2296 | 4,02 |
| Соединение 2297 | > 10,0 |
| Соединение 2298 | > 10,0 |
| Соединение 2299 | > 10,0 |
| Соединение 2302 | 0,16 |
| Соединение 2303 | 0,329 |
| Соединение 2304 | 2,33 |
| Соединение 2305 | 5,87 |
| Соединение 2306 | 0,129 |

| № соединения | $EC_{50}$, мкм |
|---|---|
| Соединение 2307 | 0,483 |
| Соединение 2308 | 2,94 |
| Соединение 2309 | 0,6 |
| Соединение 2310 | 0,501 |
| Соединение 2311 | 1,32 |
| Соединение 2312 | 0,987 |
| Соединение 2313 | 2,94 |
| Соединение 2314 | 1,66 |
| Соединение 2315 | 0,742 |
| Соединение 2316 | 0,453 |
| Соединение 2317 | 9,74 |
| Соединение 2318 | 3,35 |
| Соединение 2323 | 8,87 |
| Соединение 2324 | 0,742 |
| Соединение 2325 | 4,7 |
| Соединение 2326 | 0,189 |
| Соединение 2349 | 0,346 |
| Соединение 2351 | 0,13 |
| Соединение 2352 | 0,125 |
| Соединение 2353 | 0,0339 |
| Соединение 2360 | 0,148 |
| Соединение 2361 | 0,365 |
| Соединение 2362 | > 3,16 |
| Соединение 2363 | 0,104 |

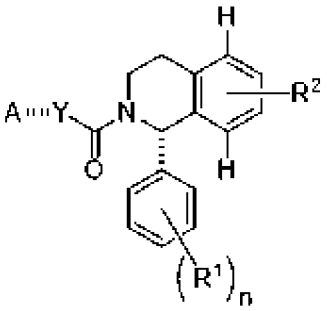
[1395] С учетом многочисленных возможных вариантов реализации, в отношении которых можно использовать принципы данного описания, следует понимать, что приведенные варианты реализации являются лишь примерами, и их не следует понимать как ограничение объема данного изобретения.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

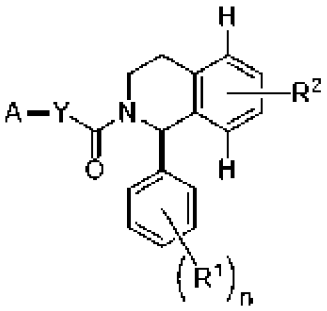
1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру формулы (I):  (I) где A представляет собой 4-10-членный гетероцикл, содержащий от 1 до 3 кольцевых гетероатомов, выбранных из N, O и S, необязательно замещенный 1-3 группами $R^3$; Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-O-$C_{0-6}$алкилен, $C_{0-6}$алкилен-$NR^N$, $C_{0-6}$алкилен-$SO_2$, CO, $CO_2$ или CONH, причем $C_{0-6}$алкилен необязательно замещен 1 или 2 группами $R^4$; каждый $R^1$ независимо представляет собой галоген, -O-$CH_2$-$C_6$арил-$(OCH_2CH_2)_p$-$OR^5$ или -O-$CH_2$-Het-$(OCH_3)$, причем Het представляет собой 6-членный гетероарил, содержащий 2 кольцевых атома N; один $R^2$ представляет собой H, а другой представляет собой H, CN, $COOC_{1-6}$алкил, $CONHC_{1-6}$алкил, $SO_2CH_3$ или O-пропаргил; $R^3$ представляет собой $C_{1-6}$алкил, галоген, $C_{0-6}$алкилен-OH, $C_{0-6}$алкилен-O-пропаргил или $C_{0-6}$алкилен-$NR^NR^N$; каждый $R^4$ независимо представляет собой F, OH или $OC_{1-6}$алкил, или два $R^4$ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил; $R^5$ представляет собой $C_{1-6}$алкил или пропаргил; каждый $R^N$ независимо представляет собой H или $C_{1-6}$алкил; n равен 1-3; и p равен 0-2; при условии, что (a) если A содержит  ,  ,  ,  или  , и Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^N$, то один $R^2$ представляет собой H, а другой $R^2$ не представляет собой H; или (b) если Y представляет собой $CH_2$, O или $NR^N$, и каждый $R^2$ представляет собой H, то A не содержит  ,  ,  ,  или  .

2. Соединение или соль по п. 1, имеющие структуру формулы (Ia) или (Ib):  (Ia) или  (Ib).

3. Соединение или соль по п. 1, имеющие структуру формулы (Ic) или (Id):



(Ic) или

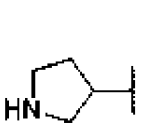
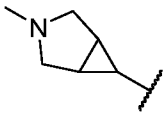
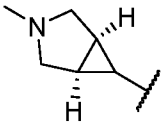
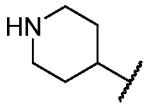
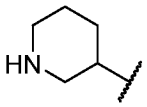
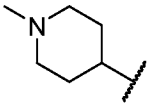
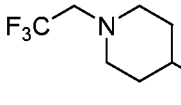
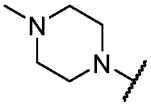
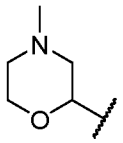
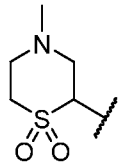
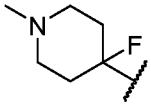
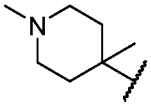
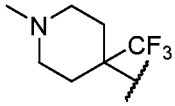
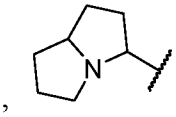
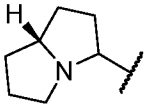
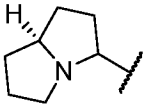
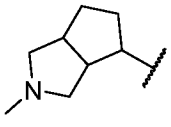
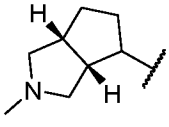
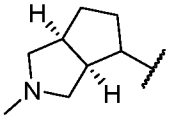
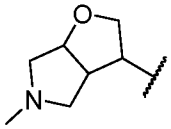
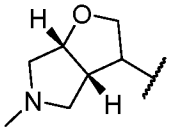
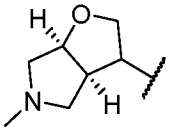
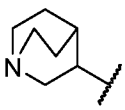
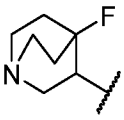
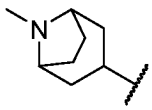
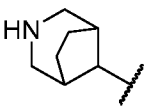
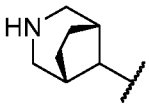
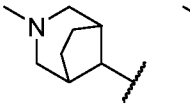
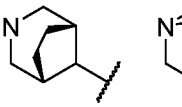
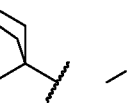
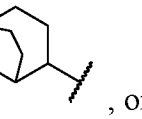
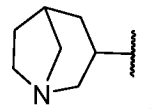
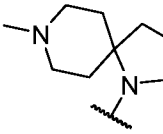


(Id).

4. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, отличающиеся тем, что A содержит 4-, 6-, 8- или 10-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O.

5. Соединение или соль по п. 4, отличающиеся тем, что A содержит 8-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 кольцевых гетероатома, выбранных из N и O.

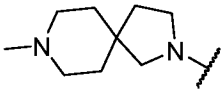
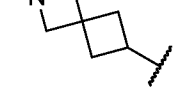
6. Соединение или соль по любому из пп. 1-5, отличающиеся тем, что A содержит

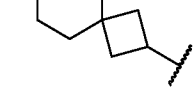
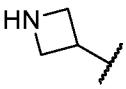


































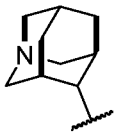
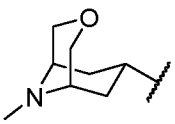
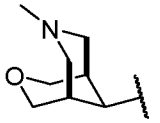
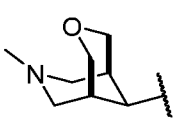




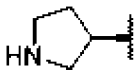


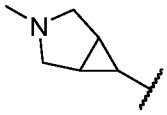
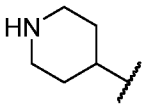
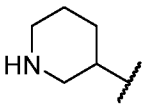
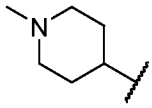
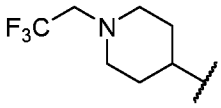
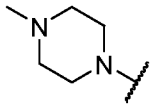
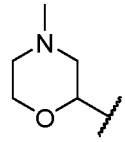
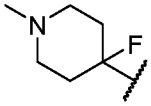
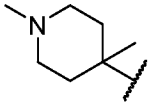
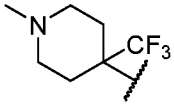







или

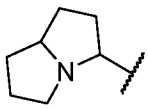
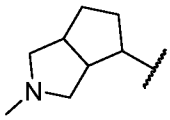
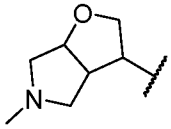
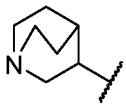
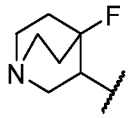
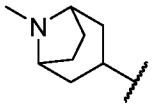
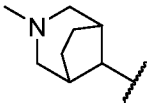
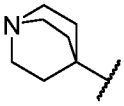
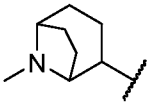
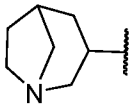

7. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, отличающиеся тем, что A содержит

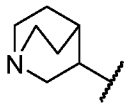
 или .

8. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, отличающиеся тем, что A содержит

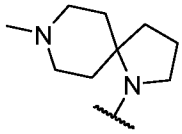
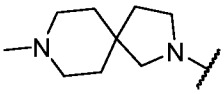
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

9. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, отличающиеся тем, что A содержит

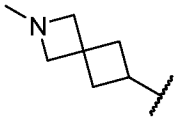
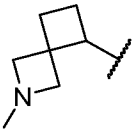
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  .

10. Соединение или соль по п. 9, отличающиеся тем, что A содержит  .

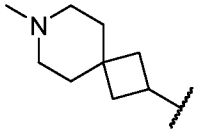
11. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, отличающиеся тем, что A содержит

 или  .

12. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, отличающиеся тем, что A содержит

 или  .

13. Соединение или соль по любому из пп. 1-6, отличающиеся тем, что A содержит

 .

14. Соединение или соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что Y представляет собой NH или O.

15. Соединение или соль по п. 14, отличающиеся тем, что Y представляет собой NH.

16. Соединение или соль по п. 14, отличающиеся тем, что Y представляет собой O.

17. Соединение или соль по любому из пп. 1-13, отличающиеся тем, что Y представляет собой $C_{0-6}$алкилен, $C_{1-6}$алкилен-O, $C_{1-6}$алкилен-$NR^N$, $C_{1-6}$алкилен-$SO_2$, $CO_2$ или CONH, и $C_{1-6}$алкилен необязательно замещен 1-3 группами $R^4$.

18. Соединение или соль по п. 17, отличающиеся тем, что Y представляет собой $C_0$ алкилен (т.е. связь).

19. Соединение или соль по п. 17, отличающиеся тем, что Y представляет собой $C_{1-6}$алкилен, $C_{1-6}$алкилен-O или $C_{1-6}$алкилен-$NR^3$.

20. Соединение или соль по п. 19, отличающиеся тем, что Y представляет собой $C_{1-6}$алкилен-O.

21. Соединение или соль по п. 19, отличающиеся тем, что Y представляет собой $C_{1-6}$алкилен-$NR^N$.

22. Соединение или соль по любому из пп. 17-21, отличающиеся тем, что $C_{1-6}$алкилен замещен 1 или 2 группами $R^4$.

23. Соединение или соль по п. 22, отличающиеся тем, что $R^4$ представляет собой OH или $OCH_3$.

24. Соединение или соль по п. 23, отличающиеся тем, что $R^4$ представляет собой OH.

25. Соединение или соль по п. 23, отличающиеся тем, что $R^4$ представляет собой $OCH_3$.

26. Соединение или соль по любому из пп. 1-25, отличающиеся тем, что по меньшей мере один $R^1$ представляет собой галоген.

27. Соединение или соль по п. 26, отличающиеся тем, что по меньшей мере один $R^1$ представляет собой F.

28. Соединение или соль по п. 27, отличающиеся тем, что каждый $R^1$ представляет собой F.

29. Соединение или соль по любому из пп. 1-25, отличающиеся тем, что по меньшей мере один $R^1$ представляет собой -O-$CH_2$-$C_6$арил-$(OCH_2CH_2)_p$-$OR^5$.

30. Соединение или соль по п. 29, отличающиеся тем, что p равен 0.

31. Соединение или соль по п. 29, отличающиеся тем, что p равен 1.

32. Соединение или соль по п. 29, отличающиеся тем, что p равен 2.

33. Соединение или соль по любому из пп. 29-32, отличающиеся тем, что $R^5$ представляет собой метил.

34. Соединение или соль по любому из пп. 29-32, отличающиеся тем, что $R^5$ представляет собой пропаргил.

35. Соединение или соль по любому из пп. 1-25, отличающиеся тем, что по меньшей мере один $R^1$ представляет собой -O-$CH_2$-Het.

36. Соединение или соль по п. 35, отличающиеся тем, что Het включает 2-пиримидил или 5-пиримидил, необязательно замещенный группой OMe.

37. Соединение или соль по любому из пп. 1-36, отличающиеся тем, что n равен 1.

38. Соединение или соль по любому из пп. 1-37, отличающиеся тем, что n равен 2.

39. Соединение или соль по любому из пп. 1-37, отличающиеся тем, что n равен 3.

40. Соединение или соль по любому из пп. 1-39, отличающиеся тем, что $R^2$ представляет собой H.

41. Соединение или соль по любому из пп. 1-39, отличающиеся тем, что $R^2$

представляет собой CN.

42. Соединение или соль по любому из пп. 1-39, отличающиеся тем, что $R^2$ представляет собой $COOCH_3$ или $CONHCH_3$.

43. Соединение или соль по п. 42, отличающиеся тем, что $R^2$ представляет собой $COOCH_3$.

44. Соединение или соль по п. 42, отличающиеся тем, что $R^2$ представляет собой $CONHCH_3$.

45. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающиеся тем, что $R^2$ представляет собой $SO_2CH_3$.

46. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающиеся тем, что $R^2$ представляет собой O-пропаргил.

47. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру, представленную в таблице A.

48. Соединение или соль по п. 47, выбранные из группы, состоящей из соединения 2001, соединения 2171, соединения 2172, соединения 2176, соединения 2179, соединения 2180, соединения 2181, соединения 2243, соединения 2552, соединения 2250, соединения 2251, соединения 2253 и соединения 2254.

49. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющие структуру, представленную в таблице B.

50. Соединение или соль по любому из пп. 1-49 в форме соли.

51. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из пп. 1-50 и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

52. Применение соединения или соли по любому из пп. 1-50 в качестве лекарственного средства для модулирования програнулина.

53. Применение по п. 52, отличающееся тем, что секреция програнулина увеличивается.

54. Способ модулирования програнулина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту соединения или соли по любому из пп. 1-50 в количестве, эффективном для увеличения секреции програнулина.

55. Способ лечения расстройства, связанного с програнулином, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-50.

56. Способ по п. 55, отличающийся тем, что расстройство, связанное с програнулином, представляет собой болезнь Альцгеймера (AD), болезнь Паркинсона (PD), амиотрофический боковой склероз (ALS), лобно-височную деменцию (FTD), лобно-височную деменцию гранулинового подтипа (FTD-GRN), деменцию с тельцами Леви (LBD), прионную болезнь, заболевания двигательных нейронов (MND), болезнь Хантингтона (HD), спиноцеребеллярную атаксию (SCA), спинальную мышечную атрофию (SMA), лизосомную болезнь накопления, заболевание, связанное с включениями и/или неправильной функцией C9orf72, TDP-43, FUS, UBQLN2, VCP, CHMP28 и/или MAPT,

острое неврологическое расстройство, глиобластому или нейробластому.

57. Способ по п. 56, отличающийся тем, что лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Паджета, болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика, болезнь Тея-Сакса, болезнь Фабри, болезнь Помпе или болезнь Назо-Хакула.

58. Способ по п. 56, отличающийся тем, что острое неврологическое расстройство представляет собой инсульт, кровоизлияние в мозг, травматическое повреждение головного мозга или травму головы.

59. Способ по п. 56, отличающийся тем, что расстройство, связанное с програнулином, представляет собой лобно-височную деменцию (FTD).

60. Способ по п. 56, отличающийся тем, что расстройство, связанное с програнулином, представляет собой лобно-височную деменцию гранулинового подтипа (FTD-GRN).

По доверенности