(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202391703 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.24

(22) Дата подачи заявки
2021.12.10

(51) Int. Cl. ***C07D 405/06*** (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/06 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)
C07D 493/08 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
C07D 498/08 (2006.01)
C07D 498/10 (2006.01)
C07D 513/04 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61K 31/542 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ ПРОГРАНУЛИНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **63/123,651**
(32) **2020.12.10**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/062733**
(87) **WO 2022/125849 2022.06.16**

(71) Заявитель:
АРКУДА ТЕРАПЬЮТИКС (US)

(72) Изобретатель:
Барнетт Дуэйн А., Лантер Джеймс К. (US)

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

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

202391703 A1

202391703 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-578177EA/055

МОДУЛЯТОРЫ ПРОГРАНУЛИНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[1] В данном документе предложены соединения, которые модулируют уровни програнулина и могут использоваться в качестве терапевтических средств при нарушениях, связанных с гранулином (GRN) и/или програнулином (PGRN). Мутации в гене GRN вызывают лобно-височную деменцию (ЛВД) (см., например, Cruts et al., Granulin Mutations Associated with Frontotemporal Lobar Degeneration and Related Disorders: An Update, Hu Mutation, 2008 и Baker et al., Nature, 2006.) Связанные с ЛВД мутации в GRN приводят к снижению экспрессии белка програнулина, что позволяет предположить, что гаплонедостаточность програнулина является критическим патогенным фактором в ЛВД-ГРН. Уровни програнулина в плазме и спинномозговой жидкости снижены до 70% у носителей патогенной мутации GRN (Ghidoni, et al., Neurodegen Dis, 2012). Описано более 60 несмысловых мутаций в гене GRN. Присутствие PGRN в плазме можно легко контролировать (см., например, Meeter, Nature Neurology, volume 13, 2017). Таким образом, нарушения, связанные с гранулином и/или програнулином, можно модулировать соединениями, которые увеличивают секрецию и/или активность програнулина.

[2] Все известные мутации, связанные с ЛВД-ГРН, вызывают гаплонедостаточность програнулина, что позволяет предположить, что восстановление надлежащих уровней програнулина или функции белка програнулина будет терапевтически полезным для пациентов с ЛВД-ГРН. Несколько исследований показали, что даже незначительное снижение уровня програнулина с помощью генетических модификаторов (например, TMEM106B, SLPI, Rs5848) оказывает значительное влияние на возраст начала ЛВД, увеличивает риск развития ЛВД или ухудшает течение 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 ряда других нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера и ЛВД, сцепленный с C9orf72 (см., например, Sheng et al., Gene, 2014 и van Blitterswijk et al., Mol Neurodegen, 2014). Таким образом, в данном документе предполагается, что терапевтические средства, нацеленные на програнулин, эффективны при множественных нейродегенеративных и аутоиммунных расстройствах.

[3] Гранулины представляют собой семейство секретируемых и гликозилированных белков. Они отщепляются от общего белка-предшественника, называемого програнулином (PGRN). Програнулин является секретируемым гликопротеином и экспрессируется в нейронах, нейроглии, хондроцитах, эпителиальных клетках и лейкоцитах (Toh H et al. J Mol Neurosci 201 1 Nov; 45(3):538-48). Это белок-предшественник с N-концевым сигнальным пептидом и семью гранулиновыми мотивами. Каждый из этих 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 вовлечены в 25% дегенерации лобно-височной доли, наследуемой по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью (см., например, Mackenzie, Acta Neuropathologica, 114(1): 49-54 (2007)). Таким образом, модуляция активности програнулина является привлекательной мишенью для лечения заболеваний, связанных с активностью GRN или мутациями гена GRN.

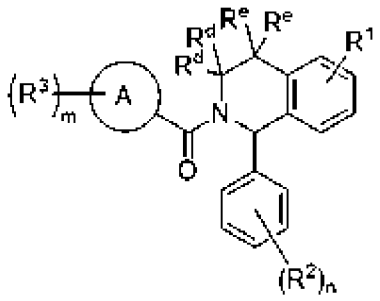
[4] Транслоконовый комплекс является главными воротами секреторного пути. Он облегчает транслокацию зарождающихся белков в просвет эндоплазматического ретикулума (ЭР) или их интеграцию в липидные мембраны. Транслокон организован вокруг консервативного ядра, состоящего из тримерного белкового комплекса, канала Sec61. Он связан с цитозольными шаперонами, такими как частица распознавания сигнала (SRP), вспомогательными компонентами, такими как транслоцирующая мембрана, ассоциированная с цепью (TRAM), транслокон-ассоциированный белок (TRAP), и модифицирующими ферментами, такими как олигосахарилтрансфераза (OST). Последний отвечает за правильное гликозилирование белков и связывается с комплексом рибосома-Sec61-TRAP в соотношении, близком к стехиометрическому. Важность этого комплекса подчеркивается мутациями, обнаруженными в одном из компонентов TRAP комплекса, которые приводят к нарушениям гликозилирования.

[5] Лизосома представляет собой органеллу, содержащую более 60 различных ферментов, таких как липазы, протеазы и гидролазы, которые в основном участвуют в расщеплении белков, липидов и углеводов. Мутации, обнаруженные во многих лизосомальных белках, являются основной причиной множества различных заболеваний, сгруппированных по классификации нейронального цероидного липофусциноза (НЦЛ), также известного как болезнь Баттена. В некоторых случаях некоторые лизосомальные белки действуют как кофакторы лизосомальных ферментов. Их распределение и/или уровень экспрессии могут модулировать активность лизосомальных ферментов и, как таковые, выполнять регулирующую функцию в отношении общей функции лизосомы.

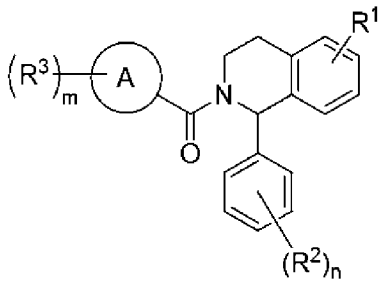
СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[6] В данном документе предложены соединения и способы модулирования програнулина, например, повышения уровня програнулина или гранулина у субъекта. Более конкретно, предусмотрены модуляторы програнулина и применение таких модуляторов для лечения связанных с програнулином расстройств, например болезни Альцгеймера (БА), болезни Паркинсона (БП), бокового амиотрофического склероза (БАС), лобно-височной деменции (ЛВД), лобно-височной деменции, гранулинового подтипа (ЛВД-ГРН), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), прионной болезни, болезни двигательных нейронов (БДН), болезни Хантингтона (БХ), спиноцеребеллярной атаксии (СЦА), спинальной мышечной атрофии (СМА), лизосомных болезней накопления, болезней, связанных с включениями и/или неправильной функцией C9orf72, TDP-43, FUS, UBQLN2, VCP, CHMP28 и/или MAPT, острыми неврологическими расстройствами, глиобластомой или нейробластомой.

[7] Данное изобретение предлагает соединения Формулы (I):



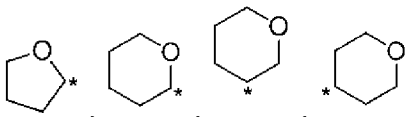
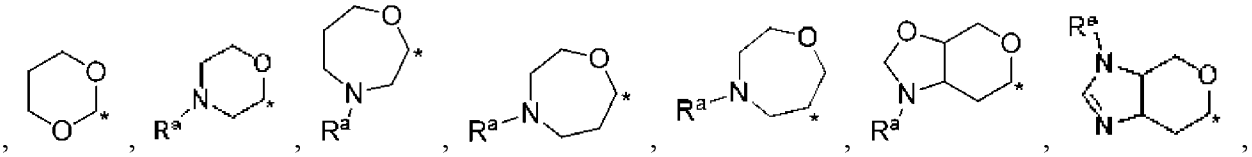
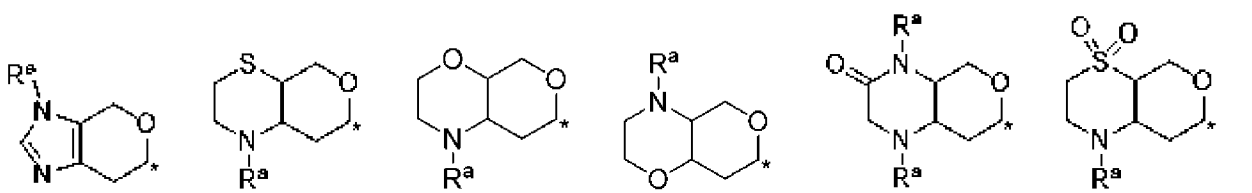
(I), где кольцо A представляет собой от 4- до 12-членный гетероцикл, содержащий кольцевой O или S атом, дополнительно содержащий 0-3 дополнительных кольцевых гетероатомов, выбранных из O, N, и S; R^1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, C_{1-3} галогеналкил, O-C_{1-3} галогеналкил,C_{0-3} алкилен-CN, C_{0-3} алкилен-NR^N_2, C_{0-6} алкилен-OR^N, C_{0-6} алкилен- $C(O)OR^N$, C_{0-6} алкилен-$C(O)N(R^N)_2$, или C_{0-6} алкилен-SO_pR^N; каждый R^N независимо представляет собой водород или C_{1-6}алкил, и p равен 0-2; каждый R^2 независимо представляет собой галоген; каждый R^3 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{0-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C_{0-6}алкилен-NR^aR^b, S-C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, SO_2-C_{1-6}алкил, $S^{2+}(O)^-(NR^a)^-C_{1-6}$алкил, OR^4, 5- до 8-членный гетероарил, содержащий 1-4 кольцевых атома N, или 4- до 6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S с по меньшей мере 1 кольцевым гетероатомом, который представляет собой N, и гетероарилом и гетероциклом, являющимся необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила, OH, и C_{1-6}алкокси, или два геминальные R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксо группу, и когда кольцо A содержит кольцевой атом N, указанный N является замещенным R^a, и если кольцо A не содержит кольцевой атом N, тогда по меньшей мере один R^3 является C_{0-6}алкилен-NR^aR^b; R^a и R^b оба независимо являются водородом, C_{1-6}алкилом, C_{1-6}галогеналкилом, C_{1-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкилом, C(O)-C_{1-6}алкилом, C(O)-C_{1-6}галогеналкилом, $S(O)_2$-C_{1-6}алкилом, $S(O)_2$-C_{1-6}галогеналкилом; или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3- до 12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл необязательно дополнительно содержащий 1-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S; R^4 представляет собой C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{0-6}алкилен-C_{3-8}циклоалкил, или C_{0-6}алкилен-C_{6-10}арил; каждый R^d каждый независимо представляет собой H или D; каждый R^e каждый независимо представляет собой H, D, галоген, OH, метил, метокси, или два геминальные R^e вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксо группу или спиро C_{3-5}циклоалкил; m равен 1-4; и n равен 0-2.

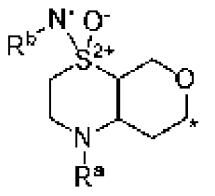
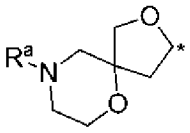
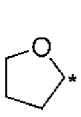
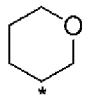
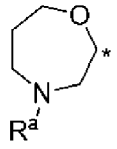
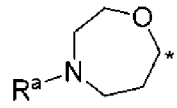
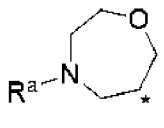
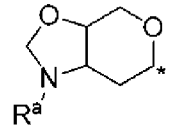
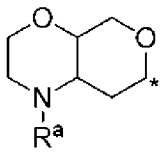
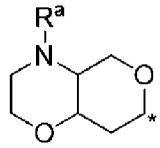
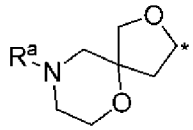


(Ia)

[8] Также предложены соединения Формулы (Ia):

где A является от 4- до 12-членным гетероциклом, содержащим кольцевой O или S атом, дополнительно содержащим 0-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S; R^1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, C_{1-3} галогеналкил, O-C_{1-3} галогеналкил,C_{0-3} алкилен-CN, C_{0-3} алкилен-NR^N_2, C_{0-6} алкилен-OR^N, C_{0-6} алкилен- $C(O)OR^N$, C_{0-6} алкилен-$C(O)N(R^N)_2$, или C_{0-6} алкилен-SO_pR^N; каждый R^N независимо представляет собой водород или C_{1-6}алкил, и p равен 0-2; каждый R^2 независимо представляет собой галоген; каждый R^3 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{0-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C_{0-6}алкилен-NR^aR^b, S-C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, или SO_2-C_{1-6}алкил, или два геминальных R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксо группу, и когда кольцо A содержит кольцевой атом N, указанный N является замещенным R_a, и если кольцо A не содержит кольцевой атом N, тогда по меньшей мере один R^3 представляет собой C_{0-6}алкилен-NR^aR^b; R^a и R^b оба независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, $S(O)_2$-C_{1-6}алкил, $S(O)_2$-C_{1-6}галогеналкил; или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5- до 12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл необязательно дополнительно содержащий 1-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S; m равен 1-3; и n равен 0-2.

[9] В некоторых случаях кольцо A представляет собой  ,  ,  .


, или 
, где * указывает на точку присоединения кольца A к соседнему карбонильному фрагменту Формулы I. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 
,
, 
,
,
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, или 
, где * указывает на точку присоединения кольца A к соседнему карбонильному фрагменту Формулы I. В некоторых случаях кольцо A представляет собой
.

[10] Кроме того, предложены способы модулирования програнулина у субъекта. В некоторых вариантах реализации предложены способы лечения связанного с програнулином расстройства у субъекта.

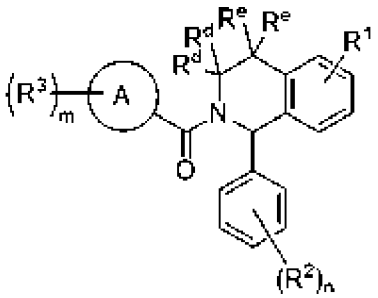
[11] Другие аспекты данного изобретения включают соединение, описанное в данном документе, для применения в приготовлении лекарственного средства для модулирования програнулина, и применение соединения, раскрытого в данном документе, в способе лечения или профилактики расстройства, связанного с програнулином, у субъекта.

ДЕТАЛЬНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения в качестве модуляторов програнулина

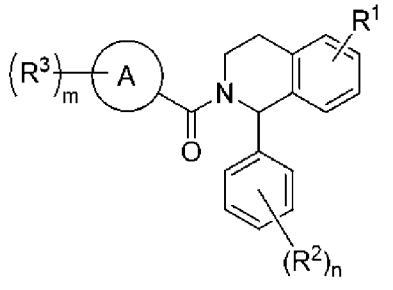
[12] В данном изобретение предложены соединения, которые могут модулировать выработку и/или секрецию програнулина. В некоторых случаях соединения могут увеличивать уровень програнулина или гранулина у субъекта. Также предложены способы модуляции транслоконового комплекса с использованием соединений описанных в данном документе для увеличения лизосомальных уровней белка.

Данное изобретение предлагает соединения Формулы (I):


(I) где кольцо A является от 4- до 12-членным гетероциклом, содержащим кольцевой O или S атом, дополнительно содержащим 0-3 дополнительных

кольцевых гетероатомов, выбранных из O, N, и S; R^1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, C_{1-3} галогеналкил, O-C_{1-3} галогеналкил,C_{0-3} алкилен-CN, C_{0-3} алкилен-NR^N_2, C_{0-6} алкилен-OR^N, C_{0-6} алкилен- $C(O)OR^N$, C_{0-6} алкилен-$C(O)N(R^N)_2$, или C_{0-6} алкилен-SO_pR^N; каждый R^N независимо представляет собой водород или C_{1-6}алкил, и p равен 0-2; каждый R^2 независимо представляет собой галоген; каждый R^3 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{0-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C_{0-6}алкилен-NR^aR^b, S-C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, SO_2-C_{1-6}алкил, $S^{2+}(O)^-(NR^a)^-C_{1-6}$алкил, OR^4, 5- до 8-членным гетероарилом, содержащим 1-4 кольцевых атома N, или 4- до 6-членным гетероциклом, содержащим 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S с по меньшей мере 1 кольцевым гетероатомом, являющимся N, и гетероарилом и гетероциклом, являющимся необязательно замещенным 1 или 2 заместителями, независимо выбранных из галогена, C_{1-6}алкила, OH и C_{1-6}алкокси, или два геминальных R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксо группу, и когда кольцо A содержит кольцевой атом N, указанный N является замещенным R^a, и если кольцо A не содержит кольцевой атом N, тогда по меньшей мере один R^3 представляет собой C_{0-6}алкилен-NR^aR^b; R^a и R^b оба независимо являются водородом, C_{1-6}алкилом, C_{1-6}галогеналкилом, C_{1-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкилом, C(O)-C_{1-6}алкилом, C(O)-C_{1-6}галогеналкилом, $S(O)_2$-C_{1-6}алкилом, $S(O)_2$-C_{1-6}галогеналкилом; или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены образуют 3- до 12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно дополнительно содержащий 1-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S; R^4 представляет собой C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{0-6}алкилен-C_{3-8}циклоалкил или C_{0-6}алкилен-C_{6-10}арил; каждый R^d каждый независимо представляет собой H или D; каждый R^e каждый независимо представляет собой H, D, галоген, OH, метил или метокси, или два геминальные R^e вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксо группу или спиро C_{3-5}циклоалкил; m равен 1-4; и n равен 0-2.

Также предложены соединения Формулы (Ia):



(Ia) где A является от 4- до 12-членным гетероциклом, содержащим кольцевой O или S атом, дополнительно содержащим 0-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S; R^1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, C_{1-3} галогеналкилен, O-C_{1-3}

галогеналкилен,C_{0-3} алкилен-CN, C_{0-3} алкилен-NR^N_2, C_{0-6} алкилен-OR^N, C_{0-6} алкилен-$C(O)OR^N$, C_{0-6} алкилен-$C(O)N(R^N)_2$ или C_{0-6} алкилен-SO_pR^N; каждый R^N независимо представляет собой водород или C_{1-6}алкил, и p равен 0-2; каждый R^2 независимо представляет собой галоген; каждый R^3 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{0-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C_{0-6}алкилен-NR^aR^b, S-C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил или SO_2-C_{1-6}алкил, или два геминальных R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксо группу, и когда кольцо A содержит кольцевой атом N, указанный N является замещенным R_a, и если кольцо A не содержит кольцевой атом N, тогда по меньшей мере один R^3 представляет собой C_{0-6}алкилен-NR^aR^b; R^a и R^b оба независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, $S(O)_2$-C_{1-6}алкил, $S(O)_2$-C_{1-6}галогеналкил; или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены образуют 5- до 12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл необязательно дополнительно содержащий 1-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S; m равен 1-3; и n равен 0-2.

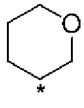
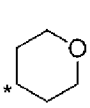
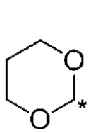
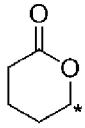
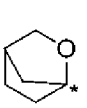
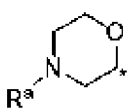
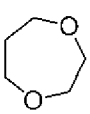
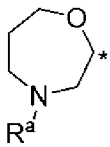
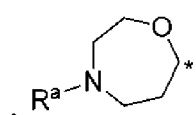
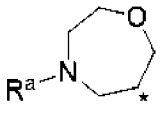
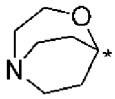
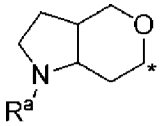
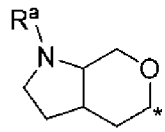
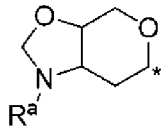
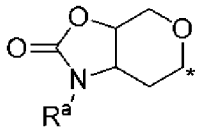
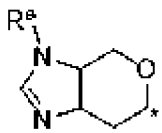
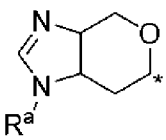
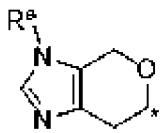
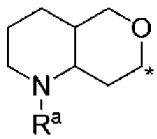
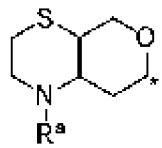
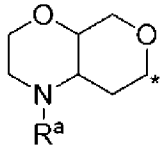
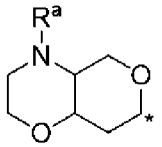
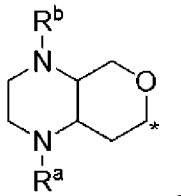
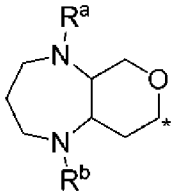
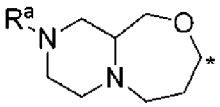
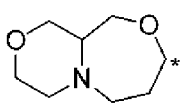
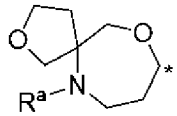
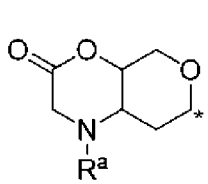
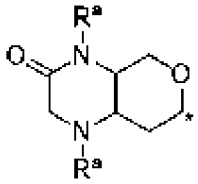
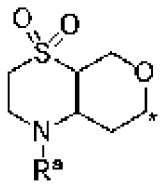
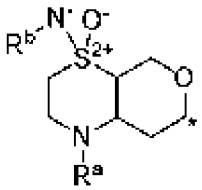
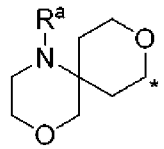
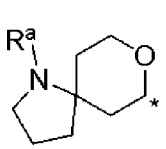
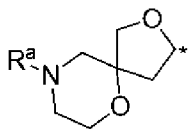
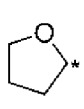
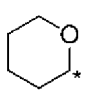
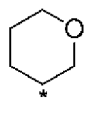
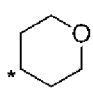
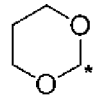
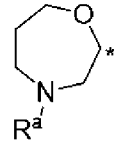
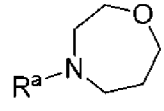
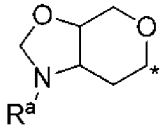
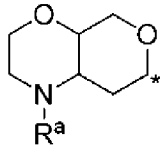
В некоторых случаях кольцо A представляет собой 4- до 6-членный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 6- до 8-членный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 4-членный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 5-членный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 6-членный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 7-членный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 8-членный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 9-членный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 10-членный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 11-членный гетероцикл. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 12-членный гетероцикл.

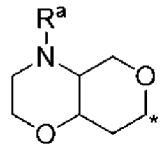
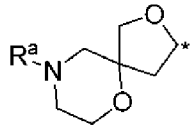
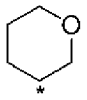
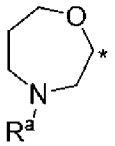
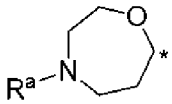
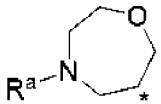
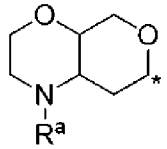
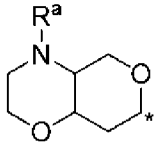
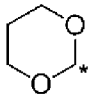
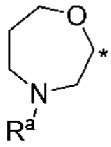
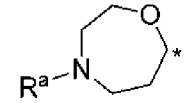
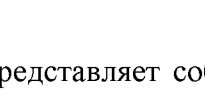
В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом O и 0-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S. В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом O и 0 дополнительных кольцевых гетероатома. В некоторых случаях кольцо A содержит тетрагидропиранильное кольцо. В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом O и 1 дополнительный кольцевой гетероатом выбранный из O, N, и S. В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом O и кольцевой атом N. В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом O и 2 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S. В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом O и 3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S.

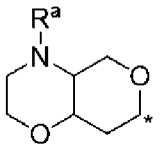
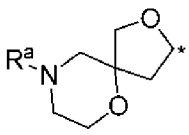
В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом S и 0-3 дополнительных кольцевых гетероатома. В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом S и 0 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S. В некоторых случаях

кольцо A содержит кольцевой атом S и 1 дополнительный кольцевой гетероатом выбранных из O, N, и S. В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом S и 2 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S. В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом S и 3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S.

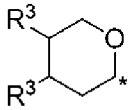
В некоторых случаях кольцо A содержит кольцевой атом N и указанный N является замещенным R_a. В случаях, когда кольцо A содержит кольцевой атом N, кольцо A может быть замещенным R^3, который представляет собой C_{0-6}алкилен-NR^aR^b. В случаях, когда кольцо A не содержит кольцевой атом N, по меньшей мере один R^3 представляет собой C_{0-6}алкилен-NR^aR^b.

В некоторых случаях кольцо A представляет собой , , , ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или , где * указывает на точку присоединения кольца A к соседнему карбонильному фрагменту Формулы I. В некоторых случаях кольцо A представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

 ,  , где * указывает на точку присоединения кольца A к соседнему карбонильному фрагменту Формулы I. В некоторых случаях кольцо A представляет собой ,  , или . В некоторых случаях кольцо A представляет собой  или  . В некоторых случаях кольцо A представляет собой  . В некоторых случаях кольцо A представляет собой  или  . В некоторых случаях кольцо A представляет собой . В некоторых случаях кольцо A представляет собой . В некоторых случаях кольцо A представляет собой . В некоторых случаях кольцо A представляет собой . В некоторых случаях кольцо A представляет собой  . В некоторых случаях кольцо A представляет собой  . В некоторых случаях кольцо A представляет собой  . В некоторых случаях кольцо A представляет собой  . В некоторых случаях кольцо A представляет собой . В некоторых случаях кольцо A представляет собой . В некоторых случаях кольцо A представляет собой

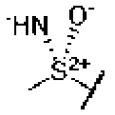
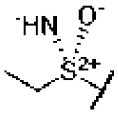
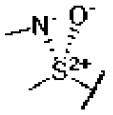
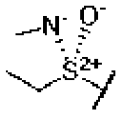
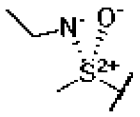
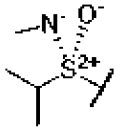
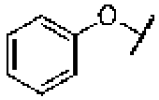
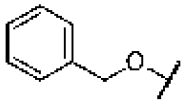

. В некоторых случаях кольцо A представляет собой 
. В некоторых случаях, где присутствует NR^a в кольце A, R^a представляет собой H. Все кольца A указанные в данном параграфе могут быть замещенными m (например, 1 до 3) R^3 заместителями, как указано в данном документе.

В некоторых случаях m равен 1-3. В некоторых случаях m равен 1 или 2. В некоторых случаях m равен 1. В некоторых случаях m равен 2. В некоторых случаях m равен 3. В некоторых случаях m равен 4.

В некоторых случаях кольцо A представляет собой 
.

В некоторых случаях каждый R^3 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{0-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C_{0-6}алкилен-NR^aR^b, S-C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, или SO_2-C_{1-6}алкил, или два геминальных R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксо группу, и когда кольцо A содержит кольцевой атом N, указанный N является замещенным R^a, и если кольцо A не содержит кольцевой атом N, тогда по меньшей мере один R^3 представляет собой C_{0-6}алкилен-NR^aR^b.

В некоторых случаях два геминальных R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксо группу. В некоторых случаях R^3 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{0-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкил, C_{0-6}алкилен-NR^aR^b, S-C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкен, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, или SO_2-C_{1-6}алкил. В некоторых случаях R^3 представляет собой водород, галоген, C_{1-6}алкокси, или C_{0-6}алкилен-NR^aR^b. В некоторых случаях R^3 представляет собой галоген, C_{1-6}алкокси, или C_{0-6}алкилен-NR^aR^b. В некоторых случаях R^3 представляет собой H. В некоторых случаях R^3 представляет собой галоген. В некоторых случаях R^3 представляет собой F. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{1-6}алкил. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{1-6}галогеналкил. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{0-6}алкилен-OH. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{1-6}алкокси. В некоторых случаях R^3 представляет собой метокси или этокси. В некоторых случаях R^3 представляет собой метокси. В некоторых случаях R^3 представляет собой этокси. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{1-6}галогеналкокси. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкил. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{0-6}алкилен-NR^aR^b. В некоторых случаях R^3 представляет собой NH_2 или NHMe. В некоторых случаях R^3 представляет собой NH_2. В некоторых случаях R^3 представляет собой NHMe. В некоторых случаях R^3 представляет собой S-C_{1-6}алкил. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{2-6}алкен. В некоторых случаях C(O)-C_{1-6}галогеналкил. В некоторых случаях R^3 представляет собой SO_2-C_{1-6}алкил.

В некоторых случаях R^3 представляет собой галоген или C_{0-6}алкилен-NR^aR^b. В некоторых случаях R^3 представляет собой F или NH_2. В некоторых случаях R^3 представляет собой F или NHMe. В некоторых случаях R^3 представляет собой C_{1-6}алкокси или C_{0-6}алкилен-NR^aR^b. В некоторых случаях R^3 представляет собой метокси или NH_2. В некоторых случаях R^3 представляет собой метокси или NHMe. В некоторых случаях R^3 представляет собой этокси или NH_2. В некоторых случаях R^3 представляет собой этокси или NHMe. В некоторых случаях R^3 представляет собой $S^{2+}(O)^-(NR^a)^-C_{1-6}$алкил. В некоторых случаях R^3 представляет собой  ,  ,  ,  ,  , или  . В некоторых случаях R^3 представляет собой OR^4. В некоторых случаях R^3 представляет собой , , ,  , или  . В некоторых случаях R^3 представляет собой .

В некоторых случаях R^a и R^b каждый независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, $S(O)_2$-C_{1-6}алкил, $S(O)_2$-C_{1-6}галогеналкил; или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены образуют 5- до 12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл необязательно дополнительно содержащий 1-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S. В некоторых случаях R^a и R^b оба независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, $S(O)_2$-C_{1-6}алкил, $S(O)_2$-C_{1-6}галогеналкил. В некоторых случаях R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены образуют 5- до 12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл необязательно дополнительно содержащий 1-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N, и S. В некоторых случаях R^a и R^b каждый независимо представляю собой C_{1-6}галогеналкил.

В некоторых случаях по меньшей мере один R^d представляет собой H. В некоторых случаях каждый R^d представляет собой H. В некоторых случаях по меньшей мере один R^d представляет собой D. В некоторых случаях каждый R^d представляет собой D. В некоторых случаях по меньшей мере один R^e представляет собой H. В некоторых случаях каждый R^e представляет собой H. В некоторых случаях по меньшей мере один R^e представляет собой D. В некоторых случаях каждый R^e представляет собой D. В некоторых случаях по меньшей мере один R^e представляет собой OH. В некоторых случаях каждый R^e представляет собой OH. В некоторых случаях по меньшей мере один R^e представляет собой галоген. В

некоторых случаях по меньшей мере один R^e представляет собой F. В некоторых случаях каждый R^e представляет собой галоген. В некоторых случаях каждый R^e представляет собой F. В некоторых случаях два геминальных R^e вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксо группу.

В некоторых случаях R^4 представляет собой C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{0-6}алкилен-C_{3-8}циклоалкил, или C_{0-6}алкилен-C_{6-10}арил. В некоторых случаях R^4 представляет собой C_{2-6}алкинил, C_{0-6}алкилен-C_{3-8}циклоалкил, или C_{0-6}алкилен-C_{6-10}арил. В некоторых случаях R^4 представляет собой C_{2-6}алкенил. В некоторых случаях R^4 представляет собой C_{2-6}алкинил. В некоторых случаях R^4 представляет собой пропаргил. В некоторых случаях R^4 представляет собой C_{0-6}алкилен-C_{3-8}циклоалкил. В некоторых случаях R^4 представляет собой C_{0-6}алкилен-циклопропил. В некоторых случаях R^4 представляет собой C_{0-6}алкилен-циклобутил. В некоторых случаях R^4 представляет собой C_{0-6}алкилен-C_{6-10}арил. В некоторых случаях R^4 представляет собой C_{0-6}алкилен-C_6арил. В некоторых случаях R^4 представляет собой фенил. В некоторых случаях R^4 представляет собой бензил.

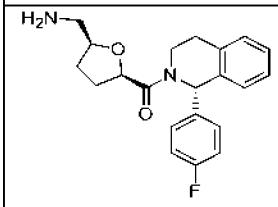
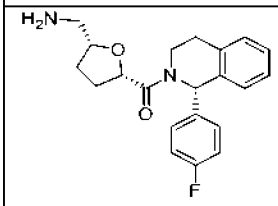
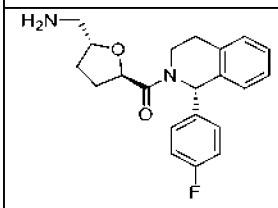
В некоторых случаях n равен 1 или 2. В некоторых случаях n равен 0. В некоторых случаях n равен 1. В некоторых случаях n равен 2.

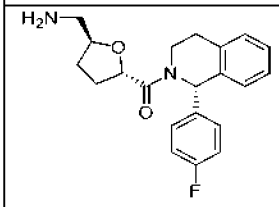
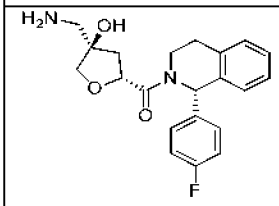
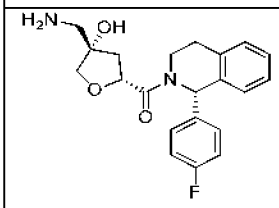
В некоторых случаях R^2 представляет собой F или Cl. В некоторых случаях R^2 представляет собой F.

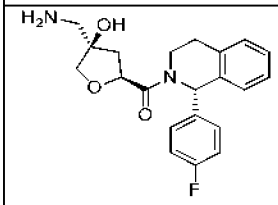
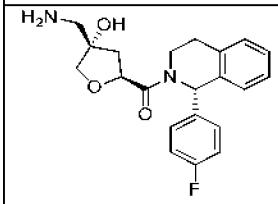
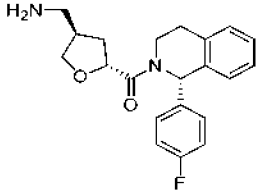
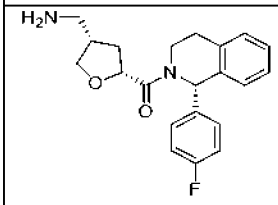
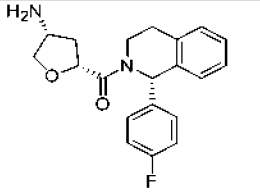
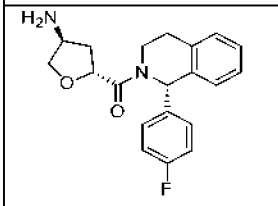
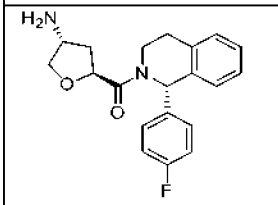
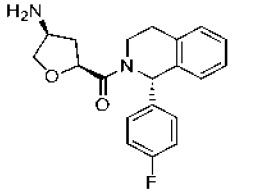
В некоторых случаях R^1 представляет собой H. В некоторых случаях R^1 представляет собой галоген. В некоторых случаях R^1 представляет собой F.

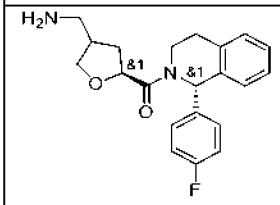
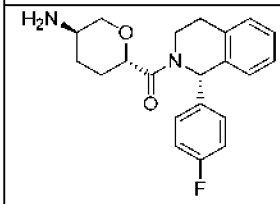
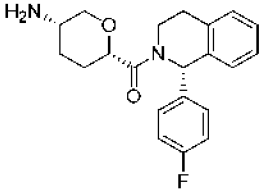
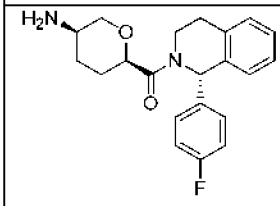
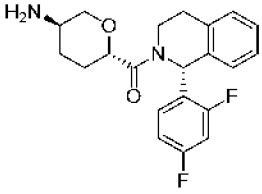
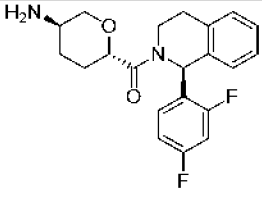
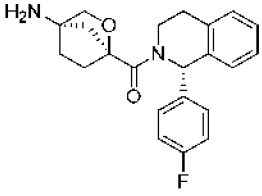
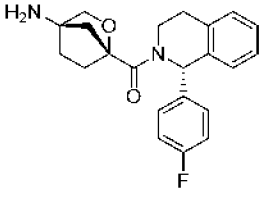
[13] Специфические соединения включают соединения, приведенные в Таблице A, или их фармацевтически приемлемые соли:

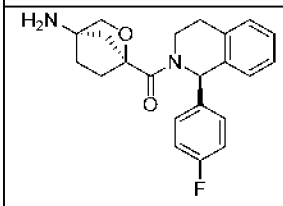
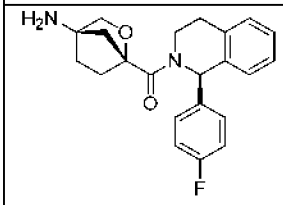
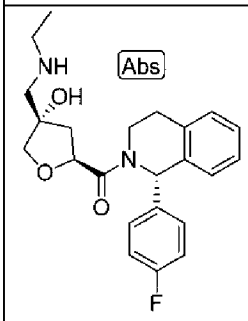
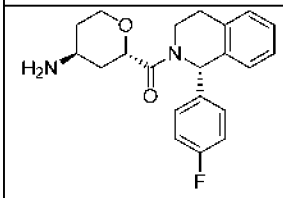
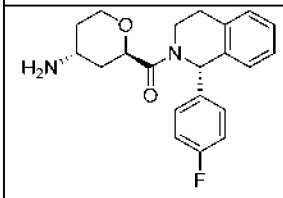
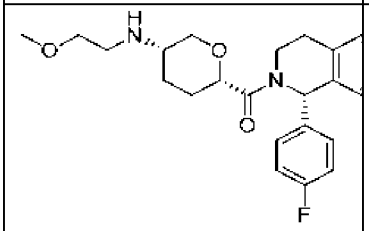
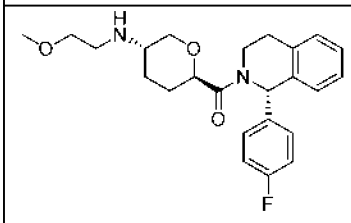
Таблица A

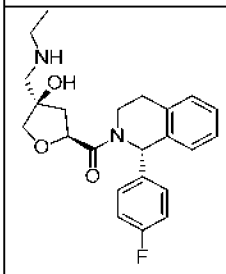
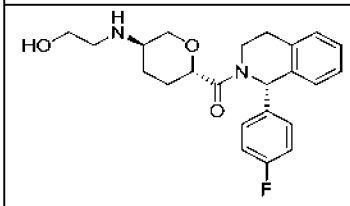
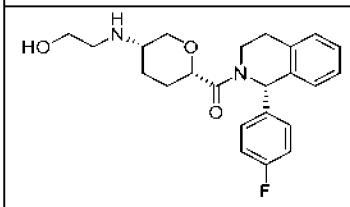
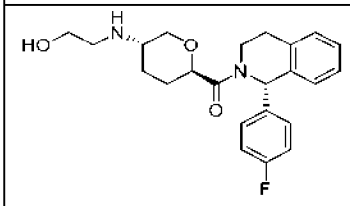
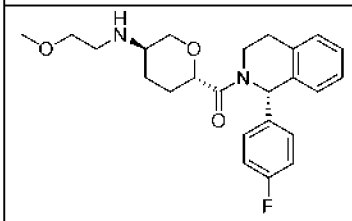
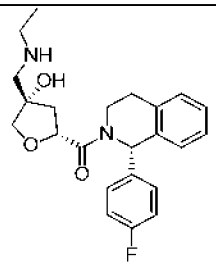
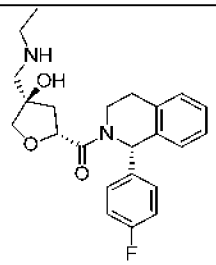
Структура	Соединение №
	5000
	5001
	5002

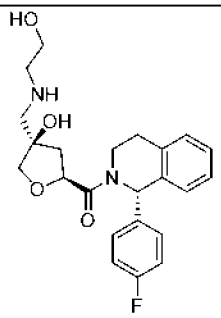
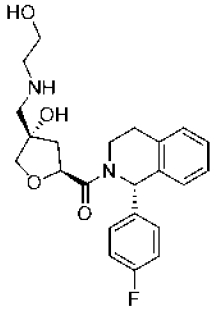
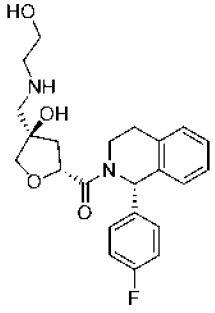
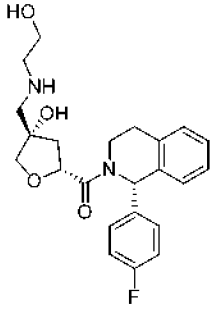
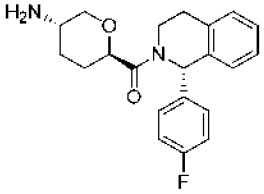
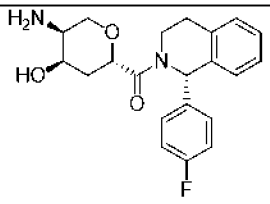
Структура	Соединение №
	5003
	5004
	5005

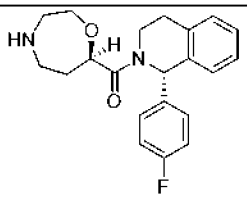
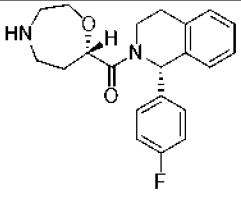
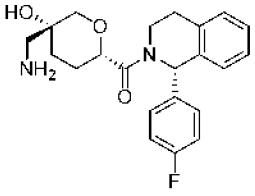
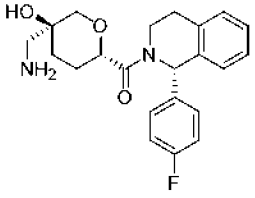
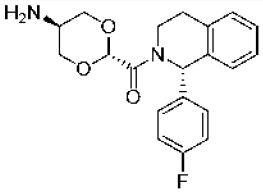
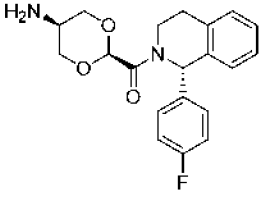
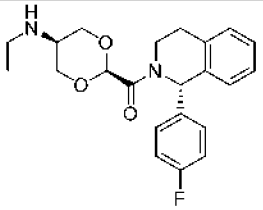
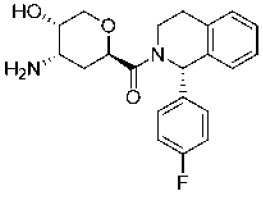
Структура	Соединение №
	5006
	5007
	5008
	5009
	5010
	5011
	5012
	5013

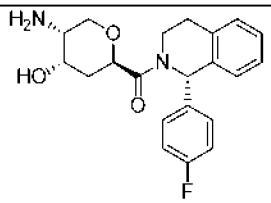
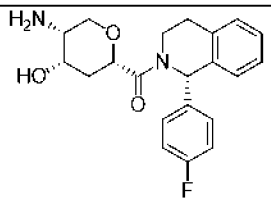
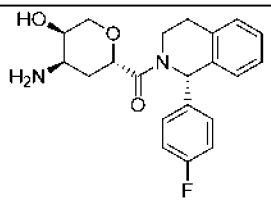
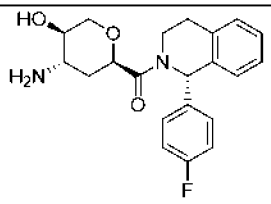
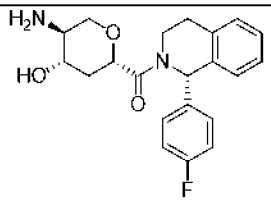
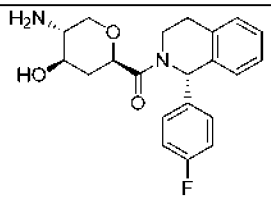
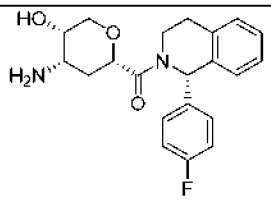
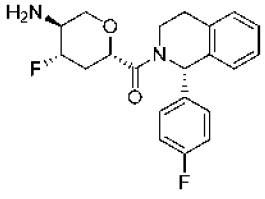
Структура	Соединение №
	5014
	5015
	5016
	5017
	5018
	5019
	5020
	5021

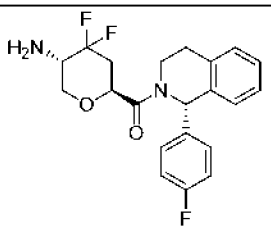
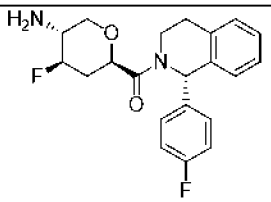
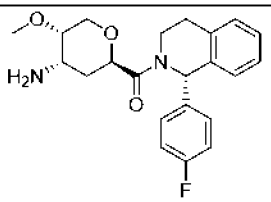
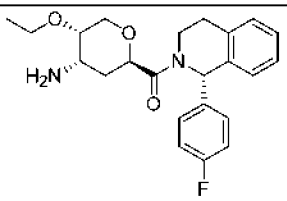
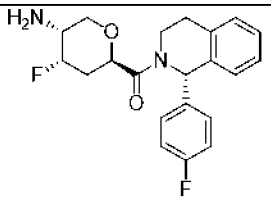
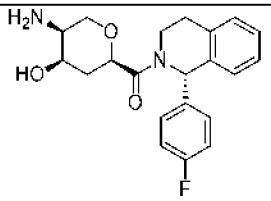
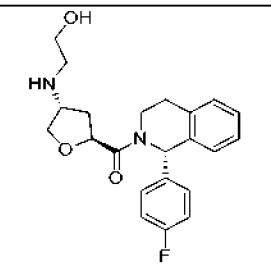
Структура	Соединение №
	5022
	5023
	5024
	5027
	5028
	5029
	5030

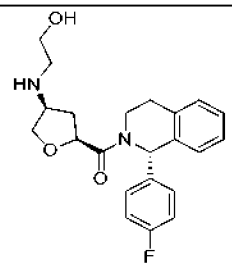
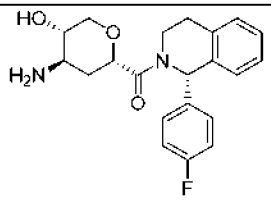
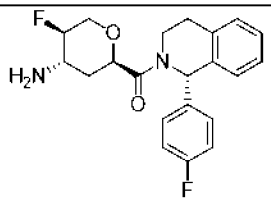
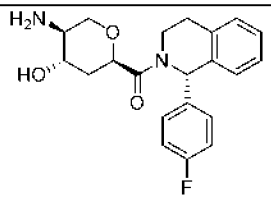
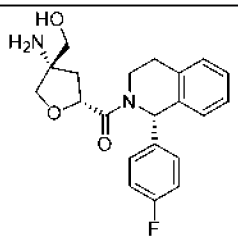
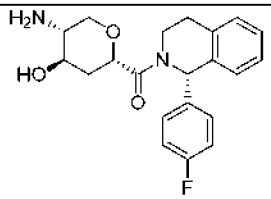
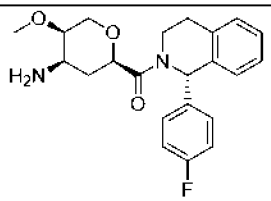
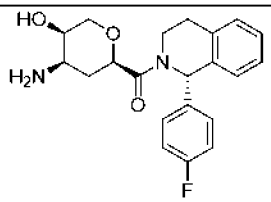
Структура	Соединение №
	5031
	5032
	5033
	5034
	5035
	5036
	5037

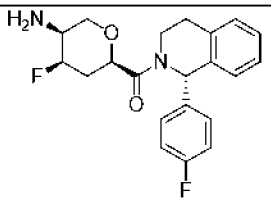
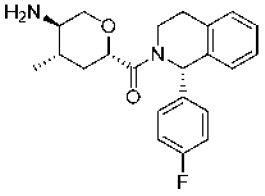
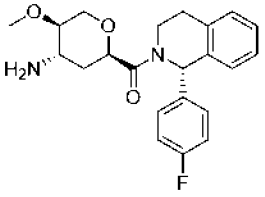
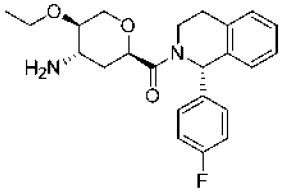
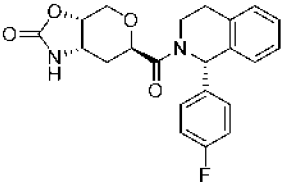
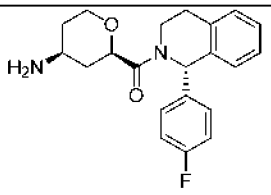
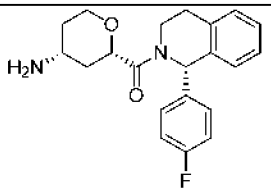
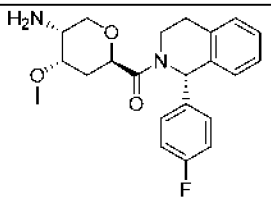
Структура	Соединение №
	5038
	5039
	5040
	5041
	5042
	5043

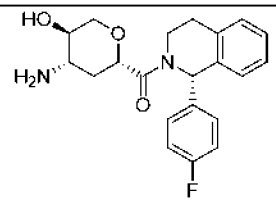
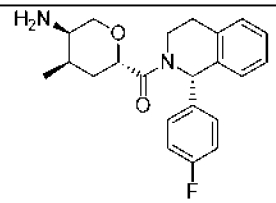
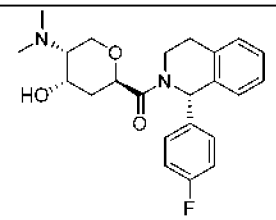
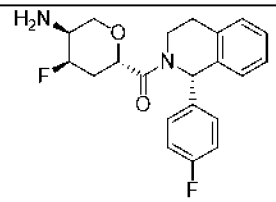
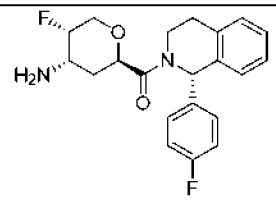
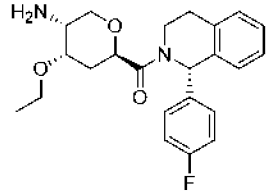
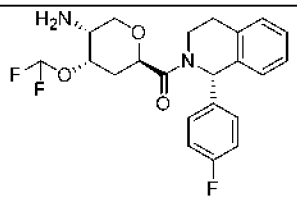
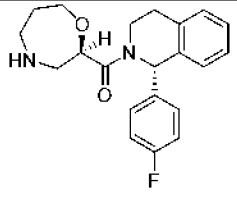
Структура	Соединение №
	5044
	5045
	5046
	5047
	5048
	5049
	5050
	5051

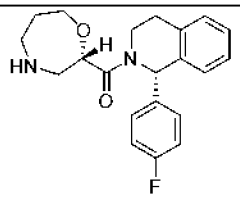
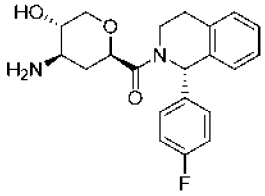
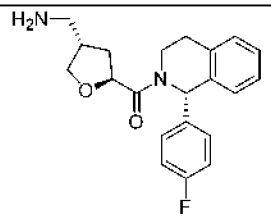
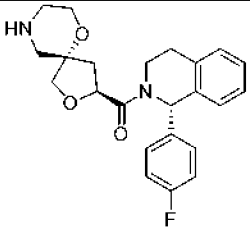
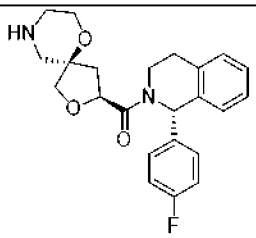
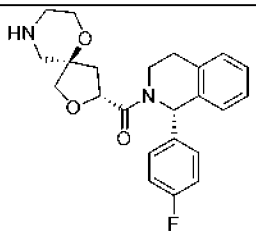
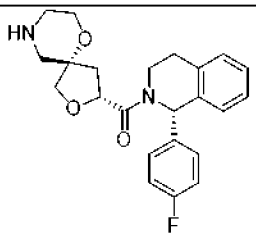
Структура	Соединение №
	5052
	5053
	5054
	5055
	5056
	5057
	5058
	5059

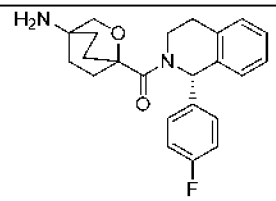
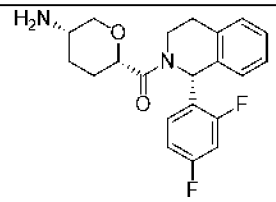
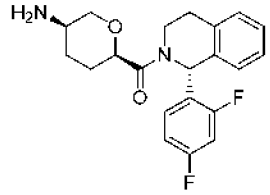
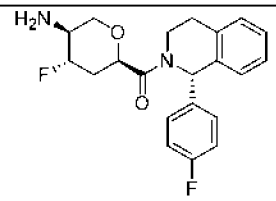
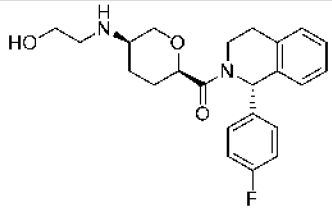
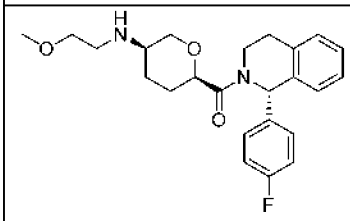
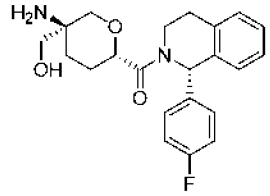
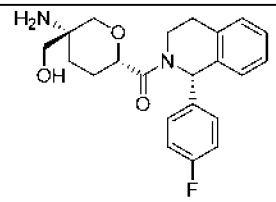
Структура	Соединение №
	5060
	5061
	5062
	5063
	5064
	5065
	5066

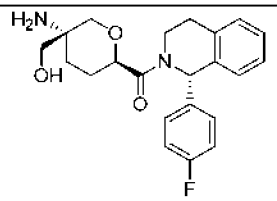
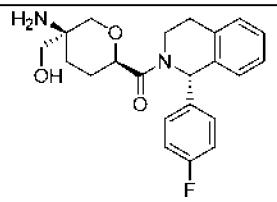
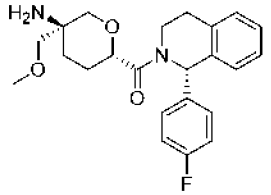
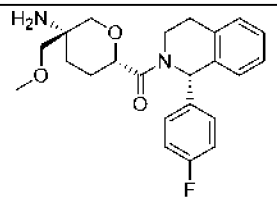
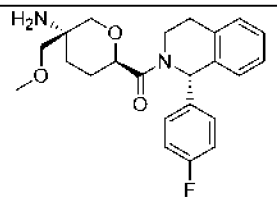
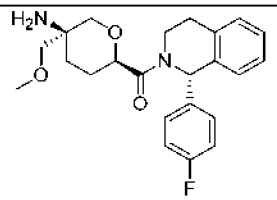
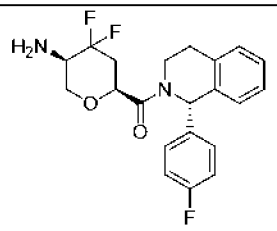
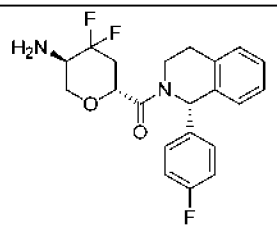
Структура	Соединение №
	5067
	5068
	5069
	5070
	5071
	5072
	5073
	5074

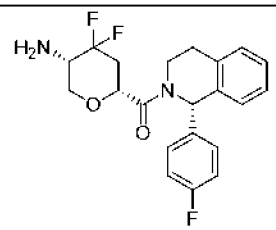
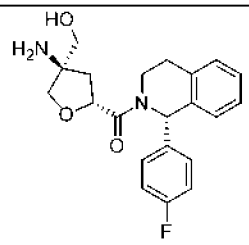
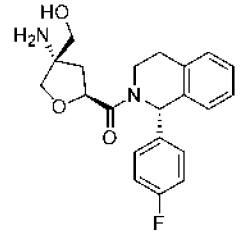
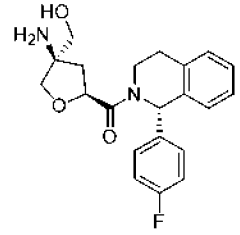
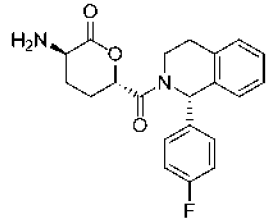
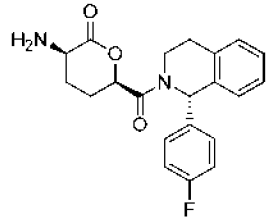
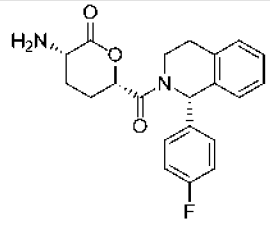
Структура	Соединение №
	5075
	5076
	5077
	5078
	5079
	5080
	5081
	5082

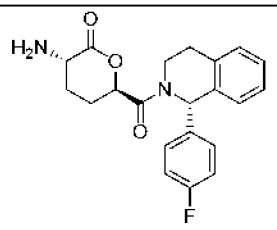
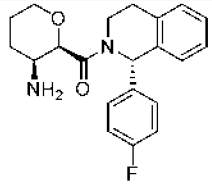
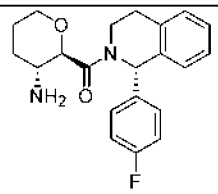
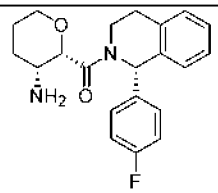
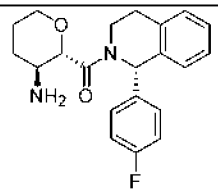
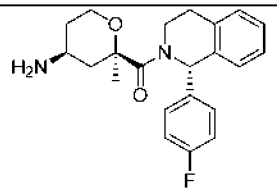
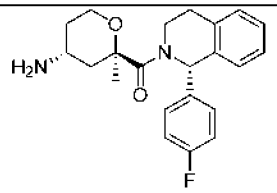
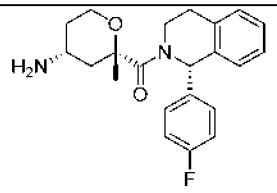
Структура	Соединение №
	5083
	5084
	5085
	5086
	5087
	5088
	5089
	5090

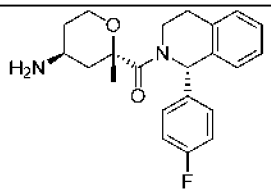
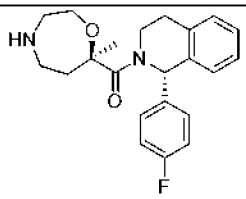
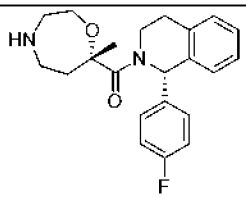
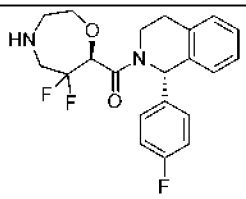
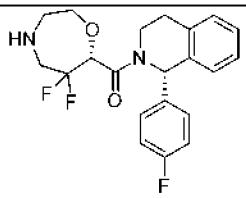
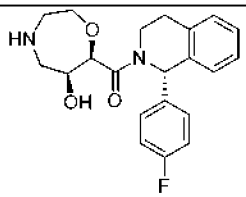
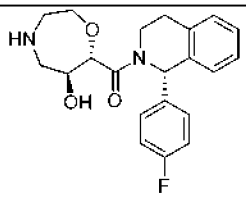
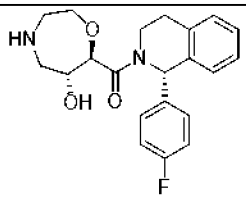
Структура	Соединение №
	5091
	5092
	5200
	5201
	5202
	5203
	5204

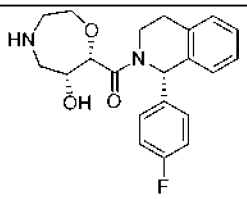
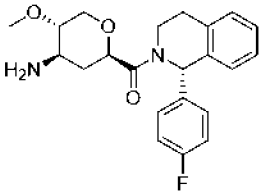
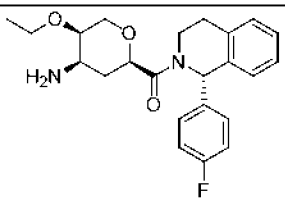
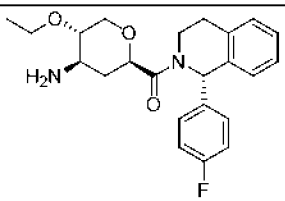
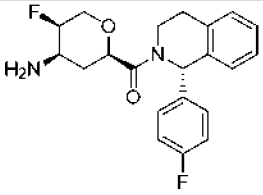
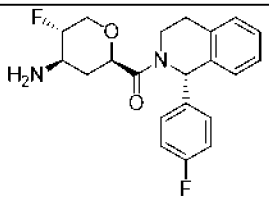
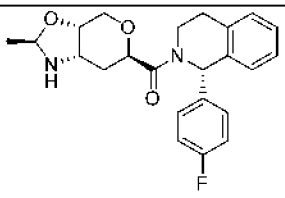
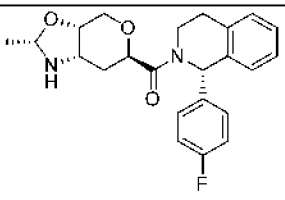
Структура	Соединение №
	5205
	5206
	5207
	5210
	5211
	5212
	5213
	5214

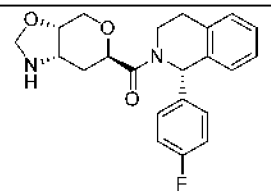
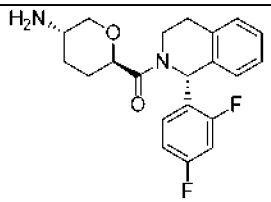
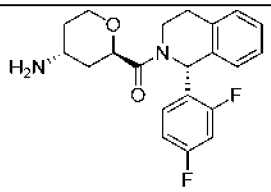
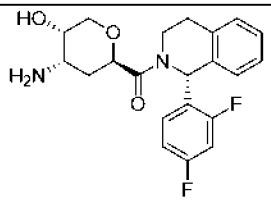
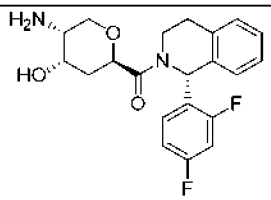
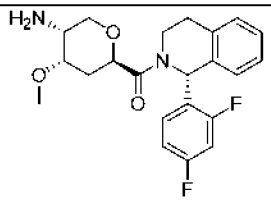
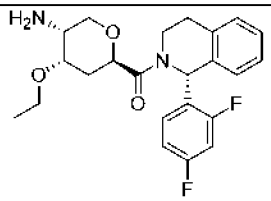
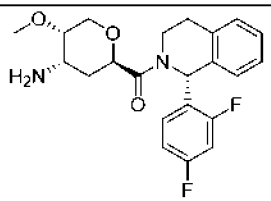
Структура	Соединение №
	5215
	5216
	5217
	5218
	5219
	5220
	5221
	5222

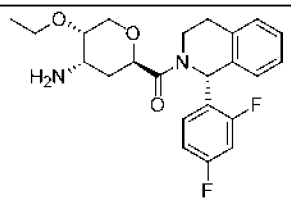
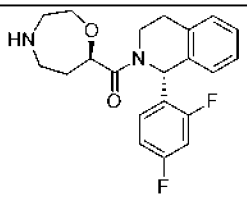
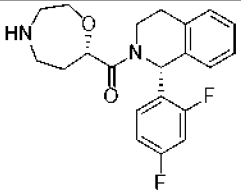
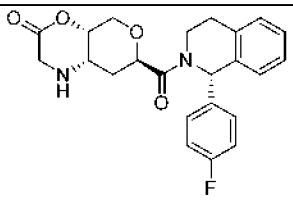
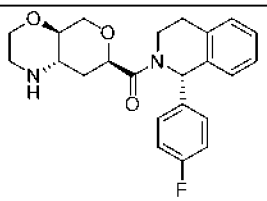
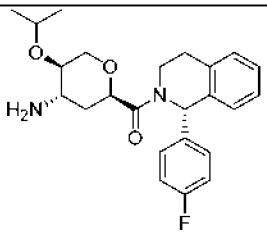
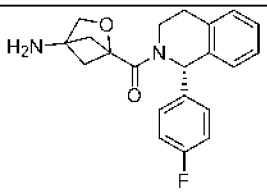
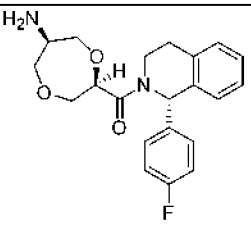
Структура	Соединение №
	5223
	5224
	5225
	5226
	5227
	5228
	5229

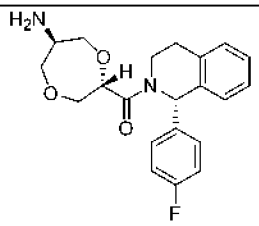
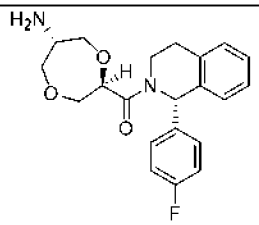
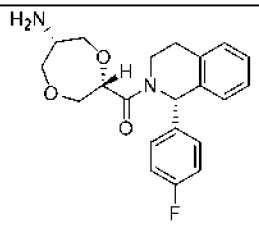
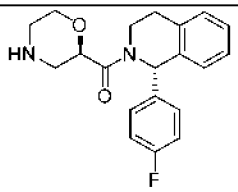
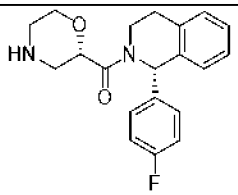
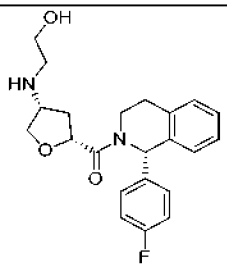
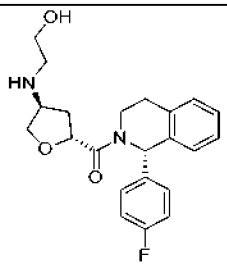
Структура	Соединение №
	5230
	5231
	5232
	5233
	5234
	5235
	5236
	5237

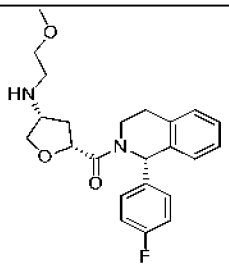
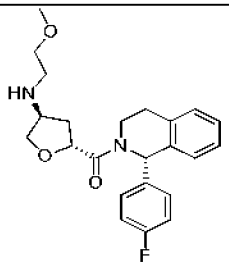
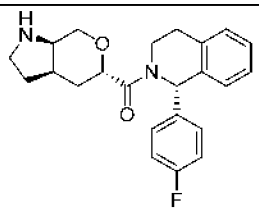
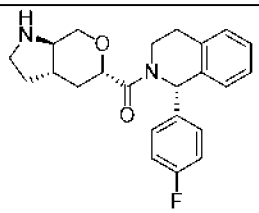
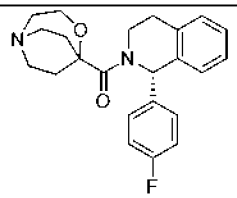
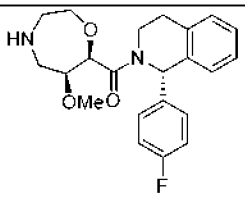
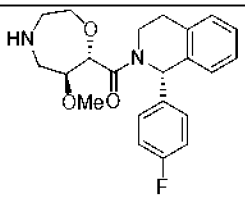
Структура	Соединение №
	5238
	5239
	5240
	5241
	5242
	5243
	5244
	5245

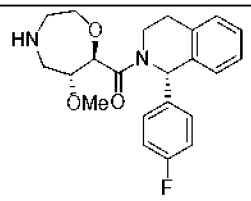
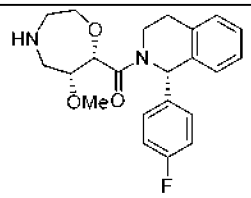
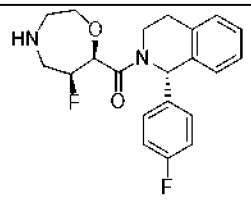
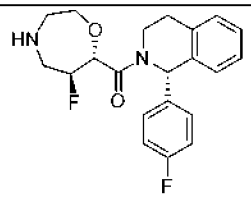
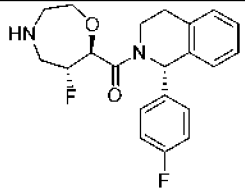
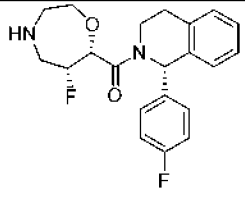
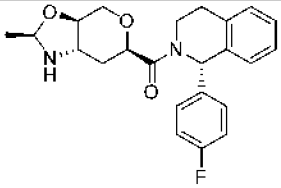
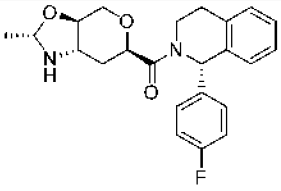
Структура	Соединение №
	5246
	5247
	5248
	5249
	5250
	5251
	5252
	5253

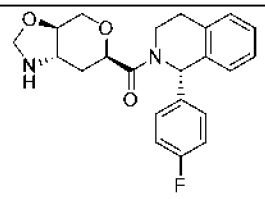
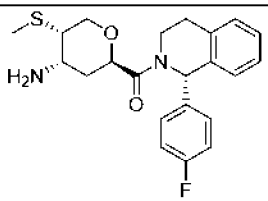
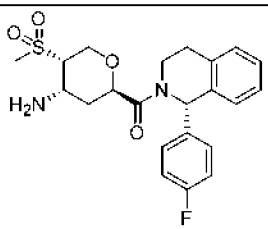
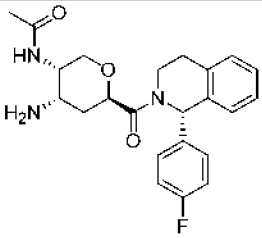
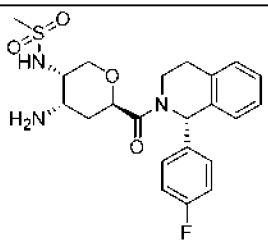
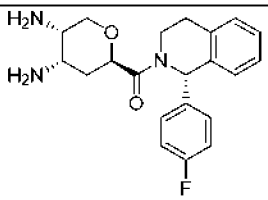
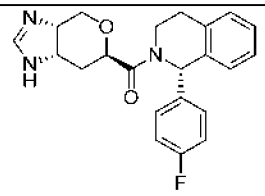
Структура	Соединение №
	5254
	5255
	5256
	5257
	5258
	5259
	5260
	5261

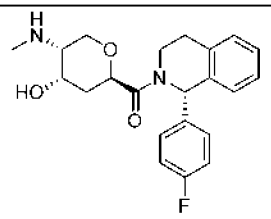
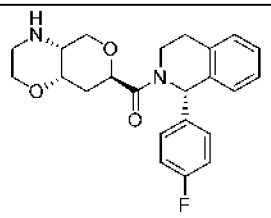
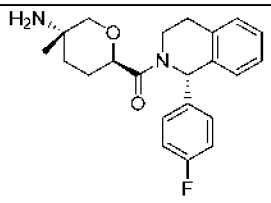
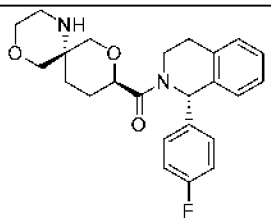
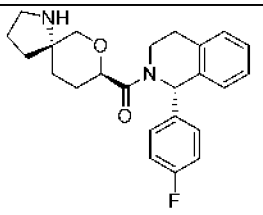
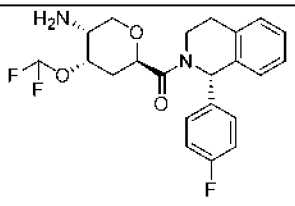
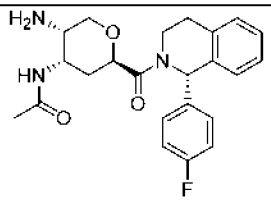
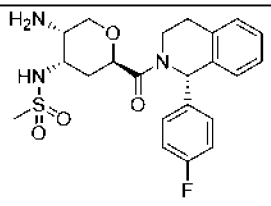
Структура	Соединение №
	5262
	5263
	5264
	5265
	5266
	5267
	5400
	5401

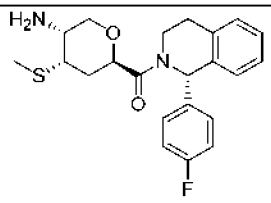
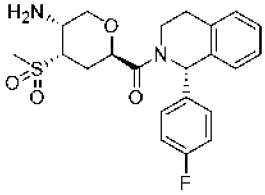
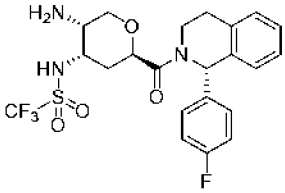
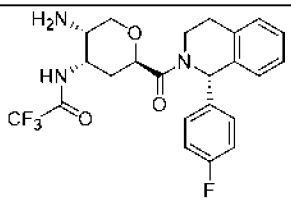
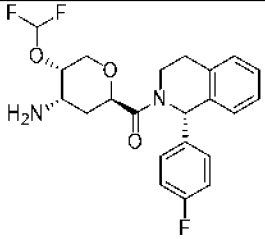
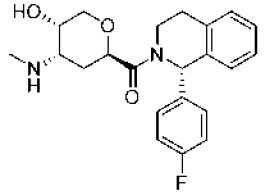
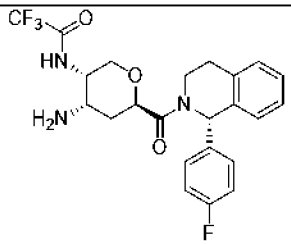
Структура	Соединение №
	5402
	5403
	5404
	5405
	5406
	5407
	5408

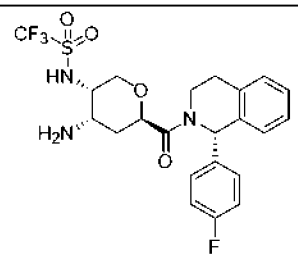
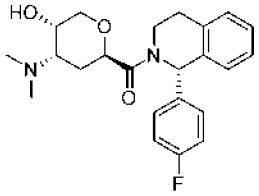
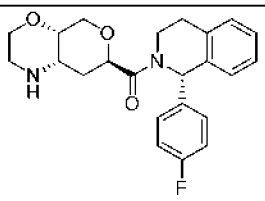
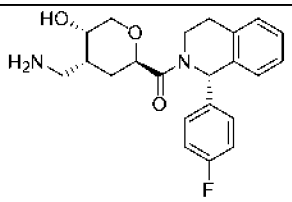
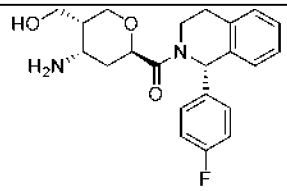
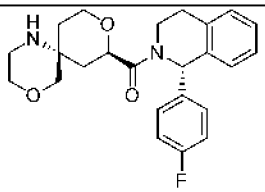
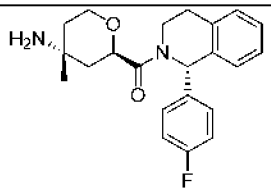
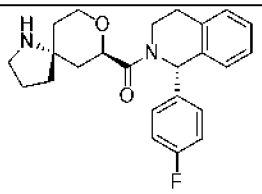
Структура	Соединение №
	5409
	5410
	5411
	5412
	5413
	5414
	5415

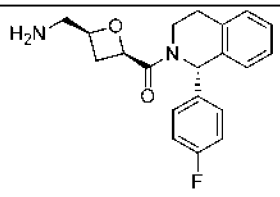
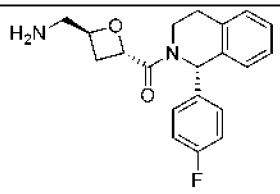
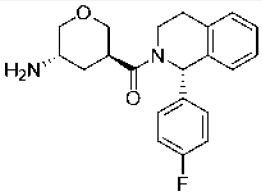
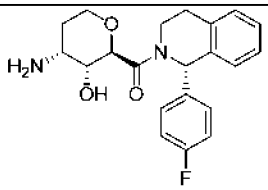
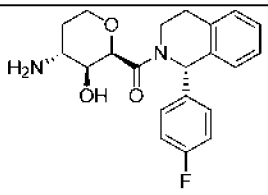
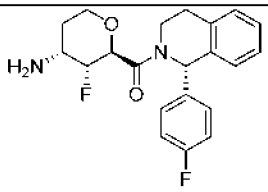
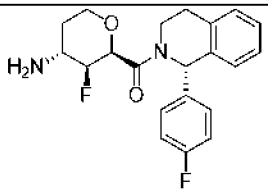
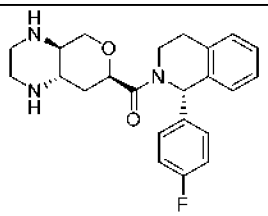
Структура	Соединение №
	5416
	5417
	5418
	5419
	5420
	5421
	5422
	5423

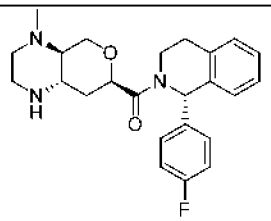
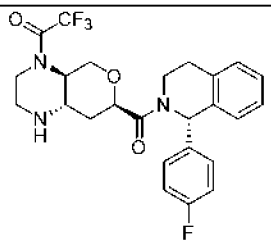
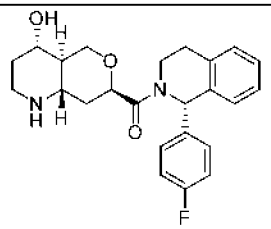
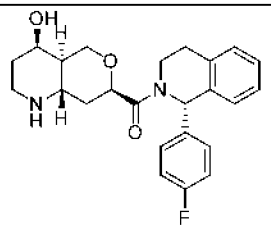
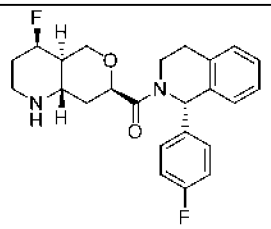
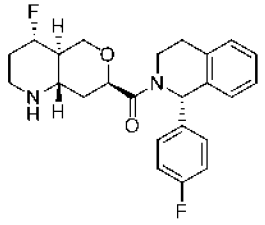
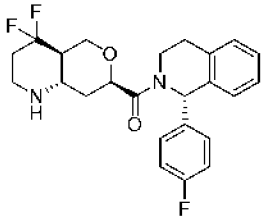
Структура	Соединение №
	5424
	5425
	5426
	5427
	5428
	5429
	5430

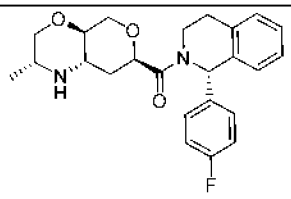
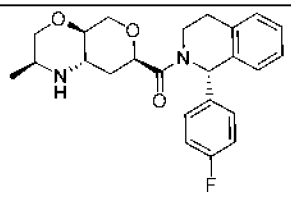
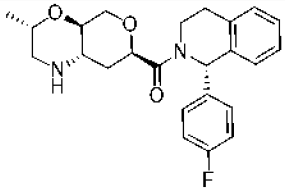
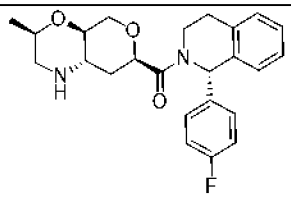
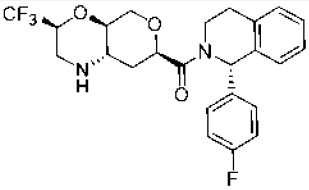
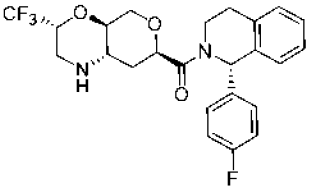
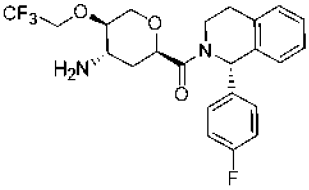
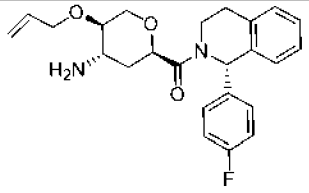
Структура	Соединение №
	5431
	5432
	5433
	5434
	5435
	5436
	5437
	5438

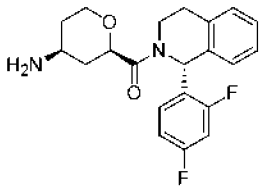
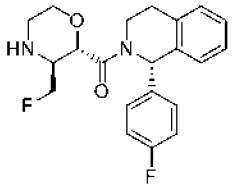
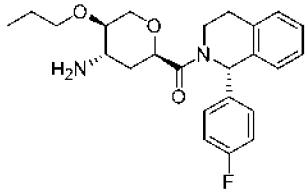
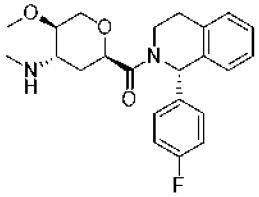
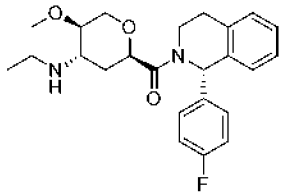
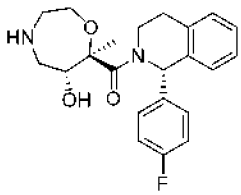
Структура	Соединение №
	5439
	5440
	5441
	5442
	5443
	5444
	5445

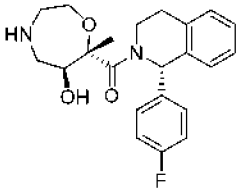
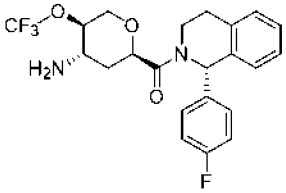
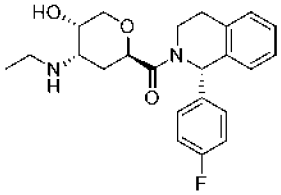
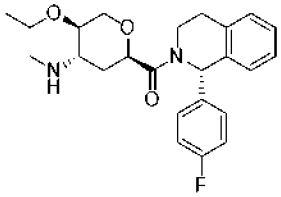
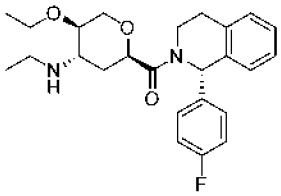
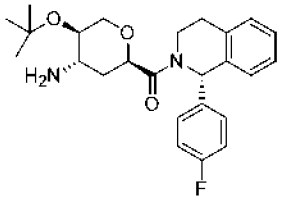
Структура	Соединение №
	5446
	5447
	5448
	5449
	5450
	5451
	5452
	5453

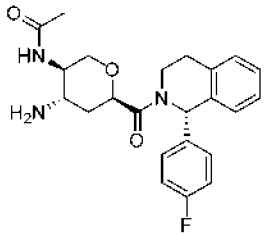
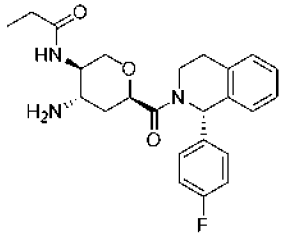
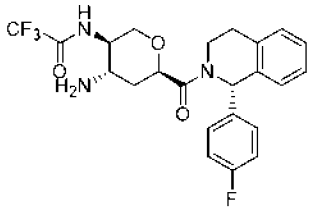
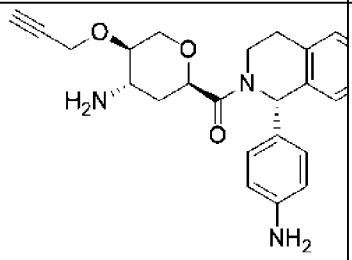
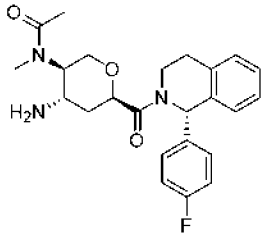
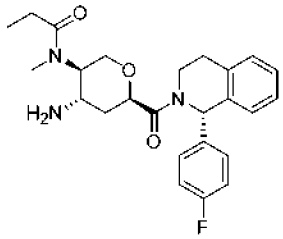
Структура	Соединение №
	5454
	5455
	5456
	5457
	5458
	5459
	5460
	5461

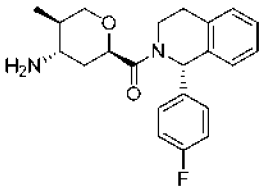
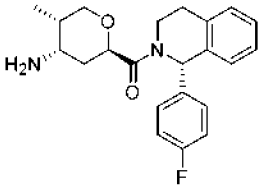
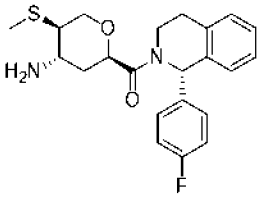
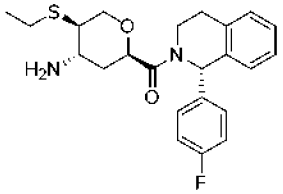
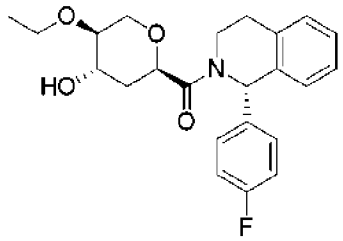
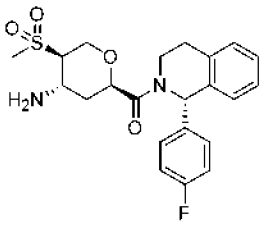
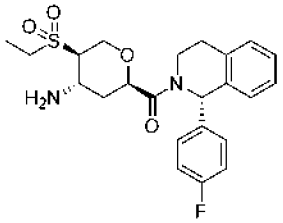
Структура	Соединение №
	5462
	5463
	5464
	5465
	5466
	5467
	5468

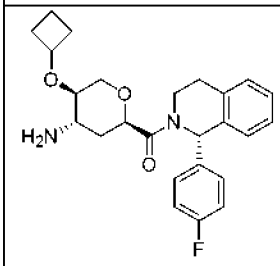
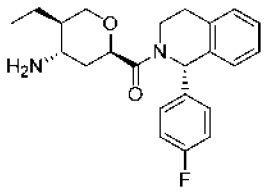
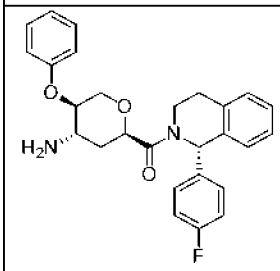
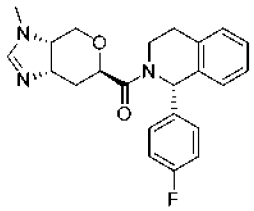
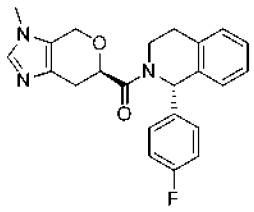
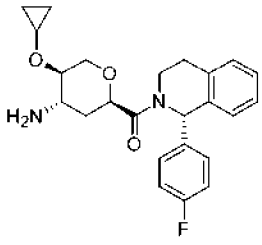
Структура	Соединение №
	5469
	5470
	5471
	5472
	5473
	5474
	5475
	5476

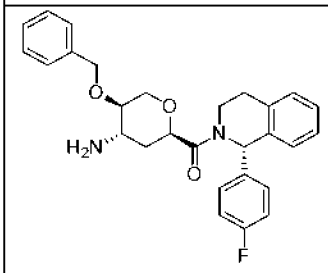
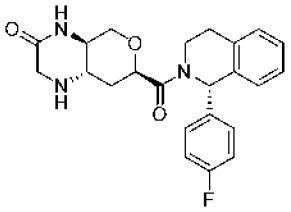
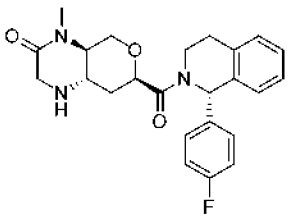
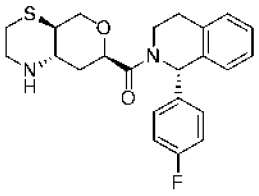
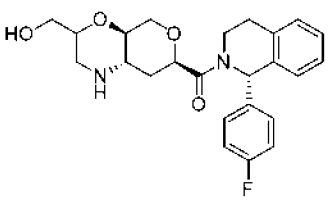
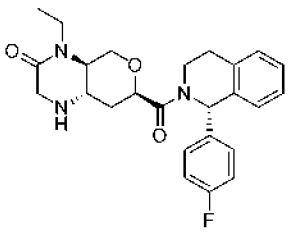
Структура	Соединение №
	5500
	5501
	5502
	5503
	5504
	5505

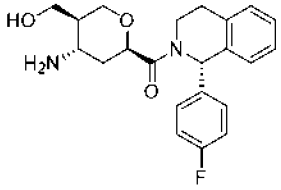
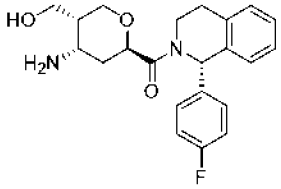
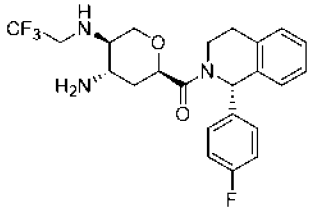
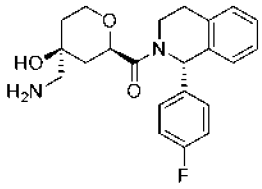
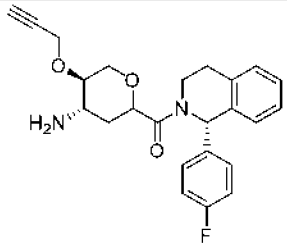
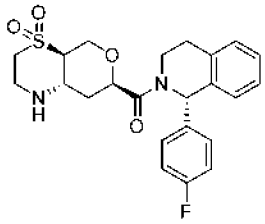
Структура	Соединение №
	5506
	5507
	5508
	5509
	5510
	5511

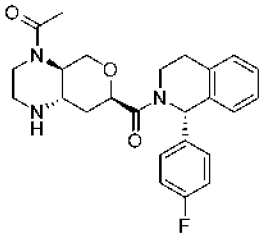
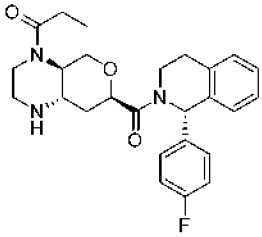
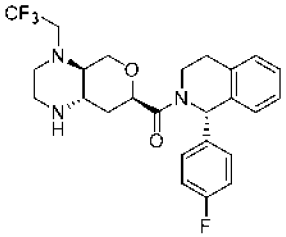
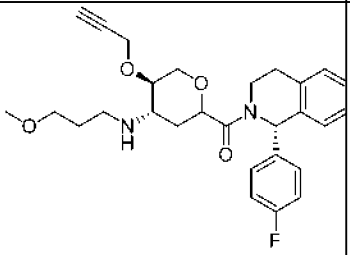
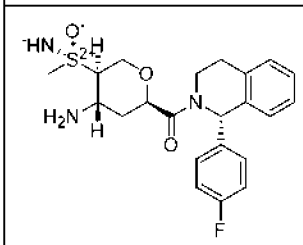
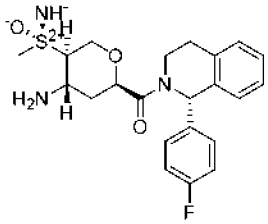
Структура	Соединение №
	5512
	5513
	5514
 	5516
	5517

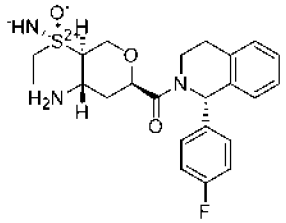
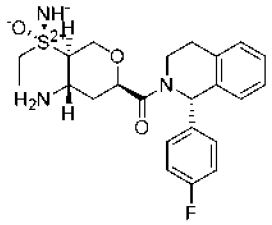
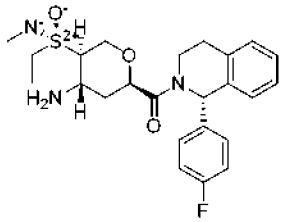
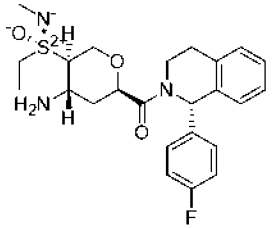
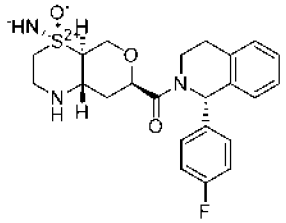
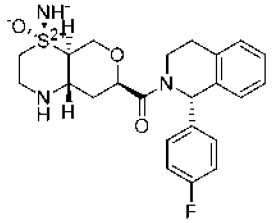
Структура	Соединение №
	5518
	5519
	5520
	5521
 	5523
	5524

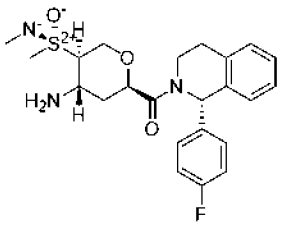
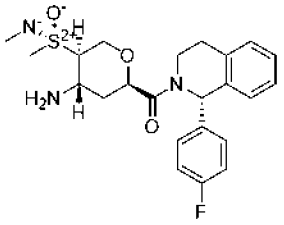
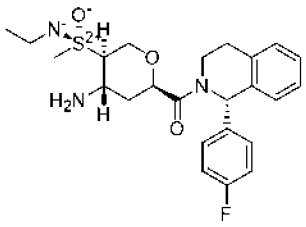
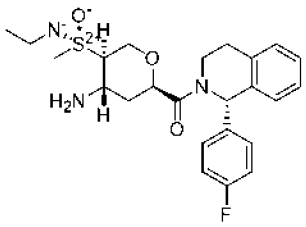
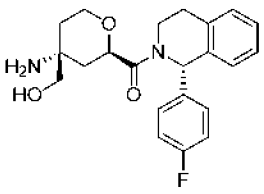
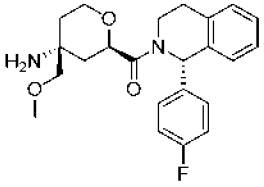
Структура	Соединение №
	5525
	5526
	5527
	5528
	5529
	5530

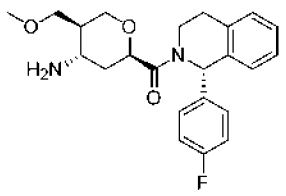
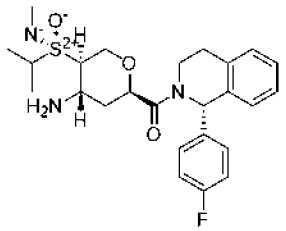
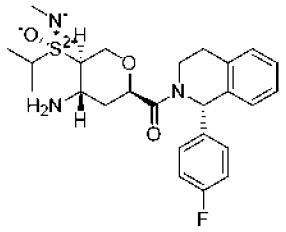
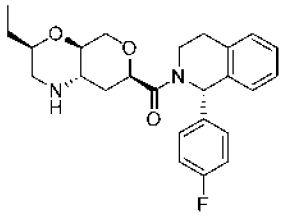
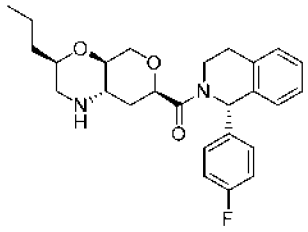
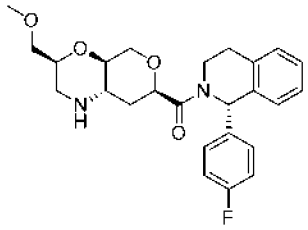
Структура	Соединение №
	5531
	5532
	5533
	5534
	5535
	5536

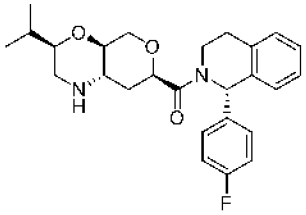
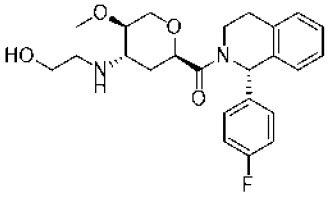
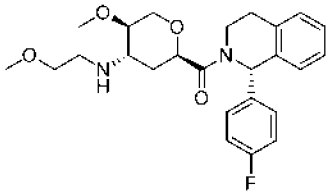
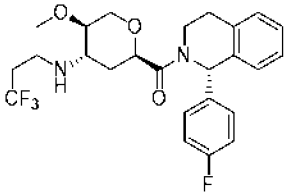
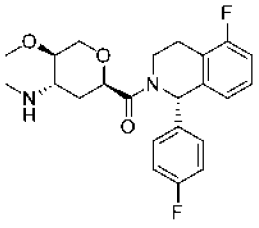
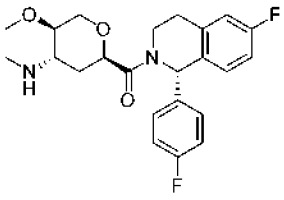
Структура	Соединение №
	5537
	5538
	5539
	5540
	5541
	5542

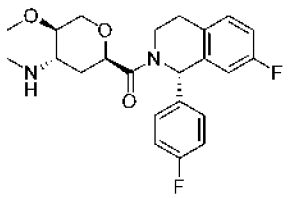
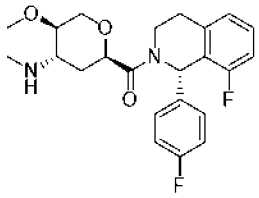
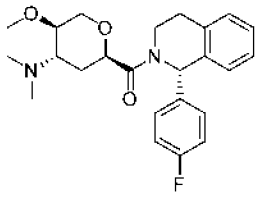
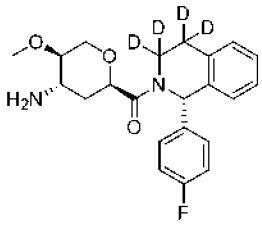
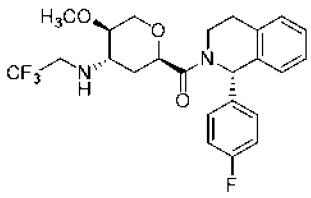
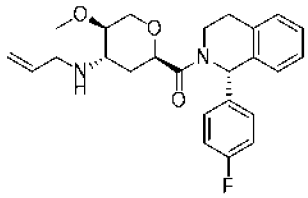
Структура	Соединение №
	5543
	5544
	5545
	5546
	5547
	5548

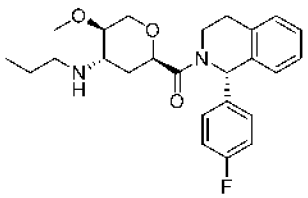
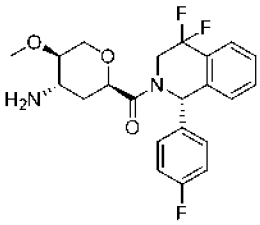
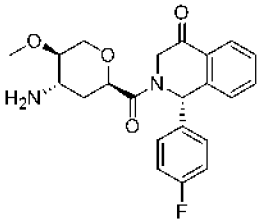
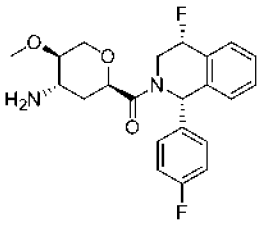
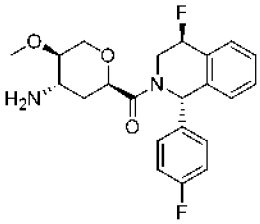
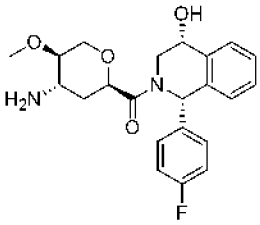
Структура	Соединение №
	5549
	5550
	5551
	5552
	5553
	5554

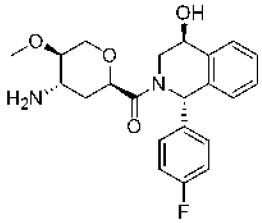
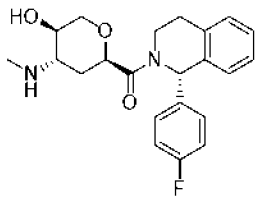
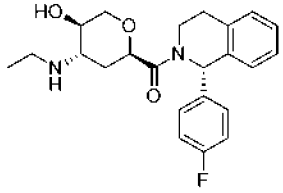
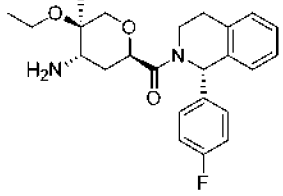
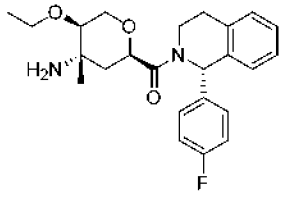
Структура	Соединение №
	5555
	5556
	5557
	5558
	5559
	5560

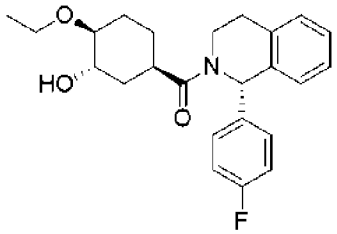
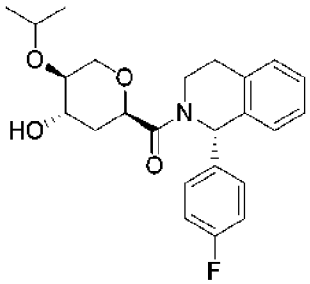
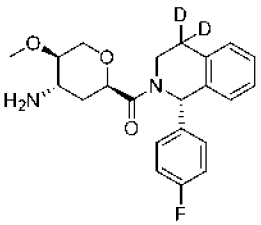
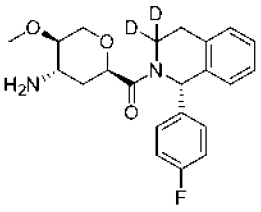
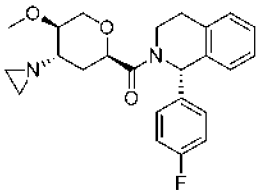
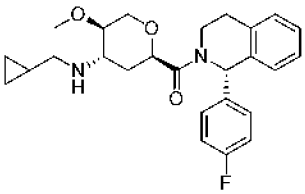
Структура	Соединение №
	5561
	5562
	5563
	5564
	5565
	5566

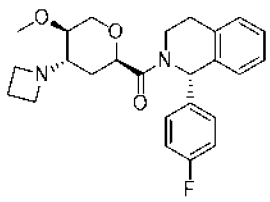
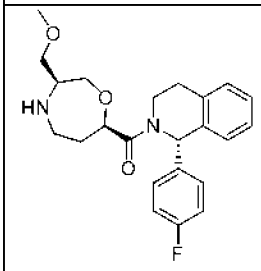
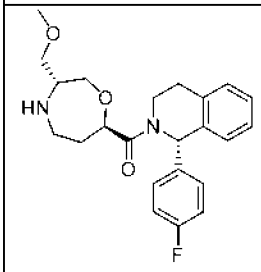
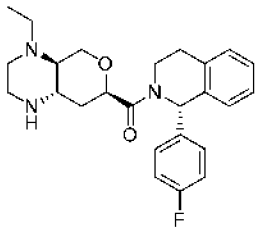
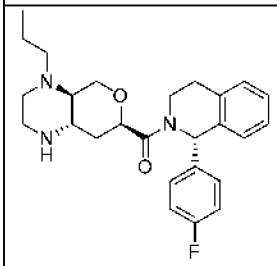
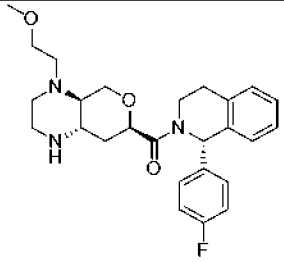
Структура	Соединение №
	5567
	5568
	5569
	5570
	5571
	5572

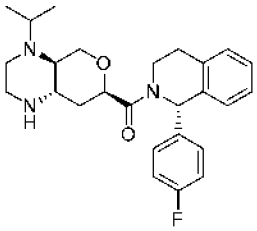
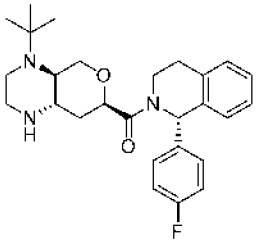
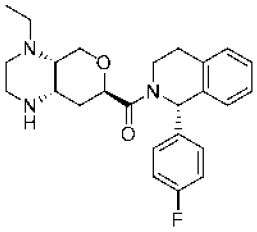
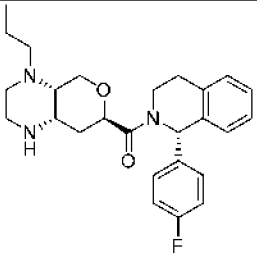
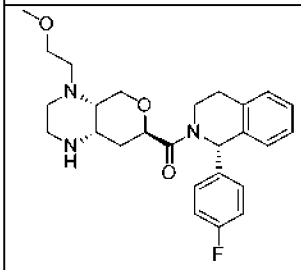
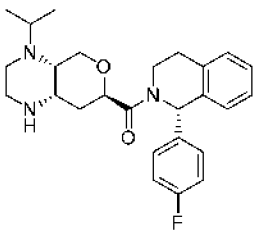
Структура	Соединение №
	5573
	5574
	5575
	5576
	5577
	5578

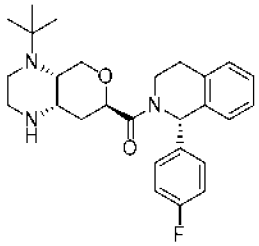
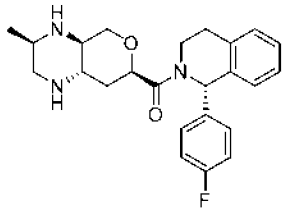
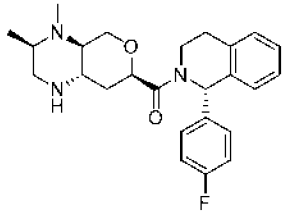
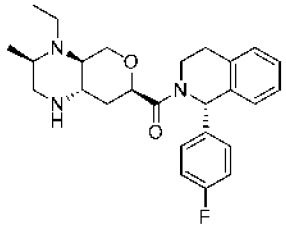
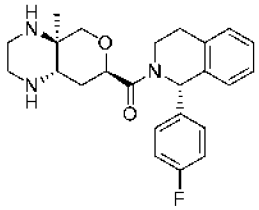
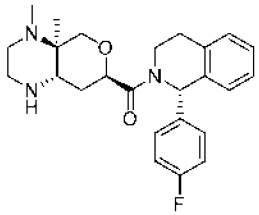
Структура	Соединение №
	5579
	5580
	5581
	5582
	5583
	5584

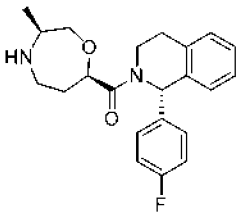
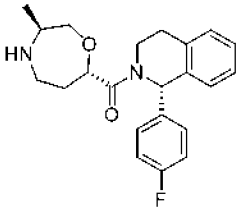
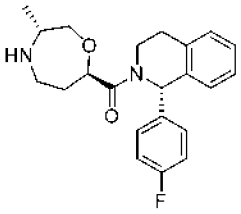
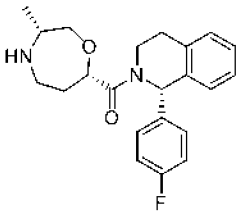
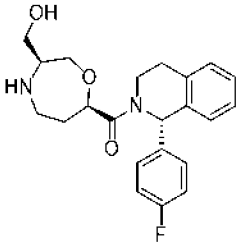
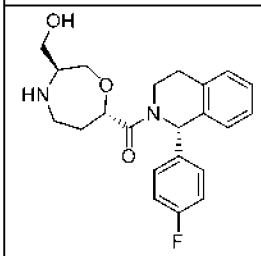
Структура	Соединение №
	5585
	5586
	5587
	5588
	5589

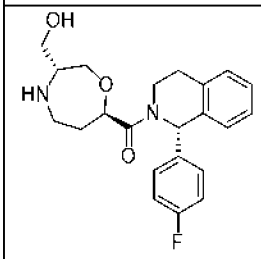
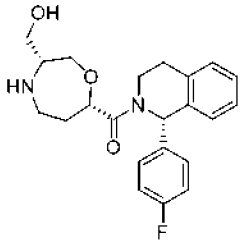
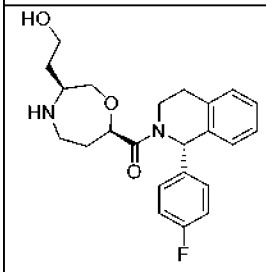
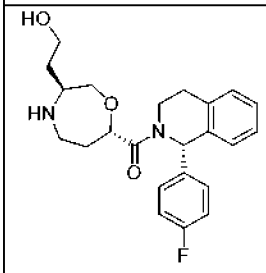
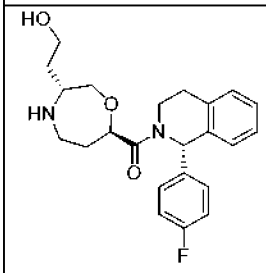
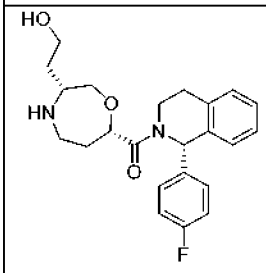
Структура	Соединение №
  	5592
	5593
	5594
	5595

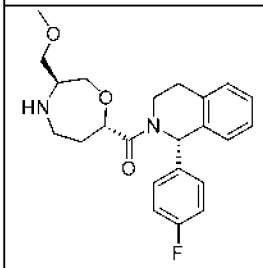
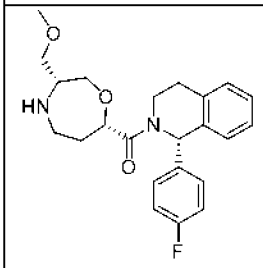
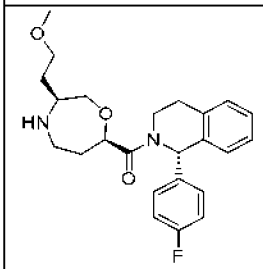
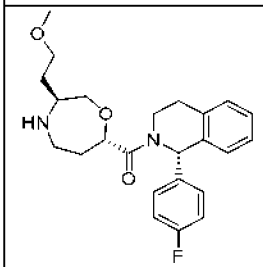
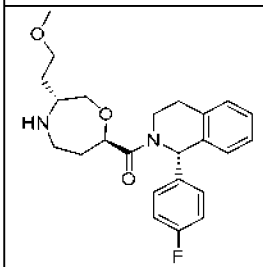
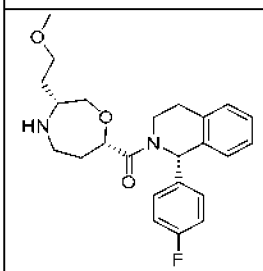
Структура	Соединение №
	5596
	5597
	5598
	5599
	5600
	5601

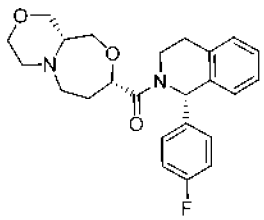
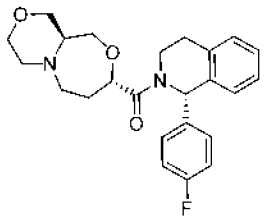
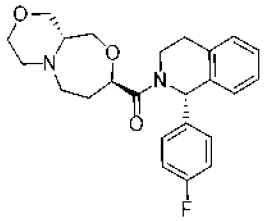
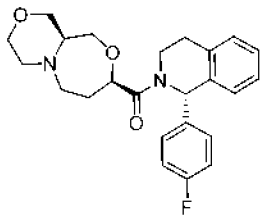
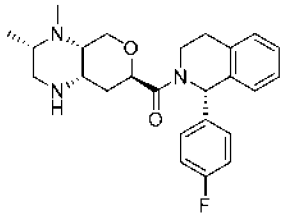
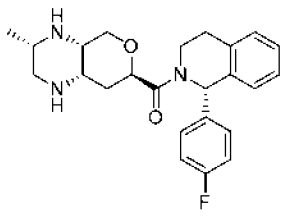
Структура	Соединение №
	5602
	5603
	5604
	5605
	5606
	5607

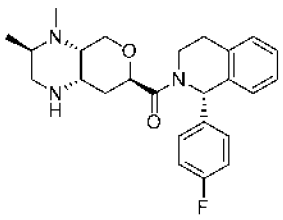
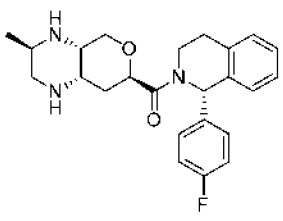
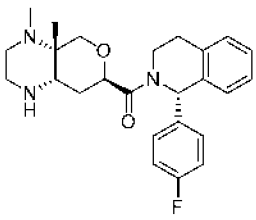
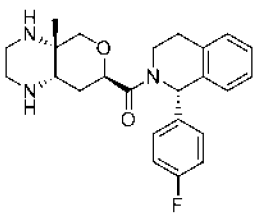
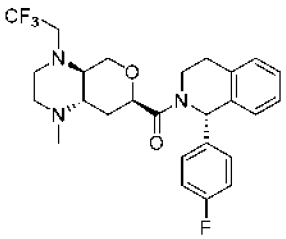
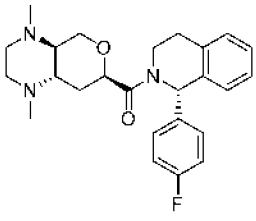
Структура	Соединение №
	5608
	5700
	5701
	5702
	5703
	5704

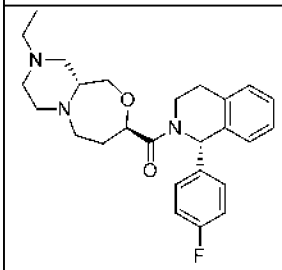
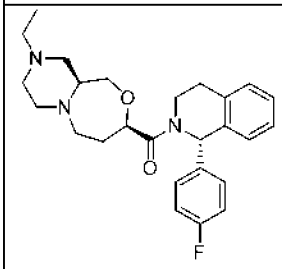
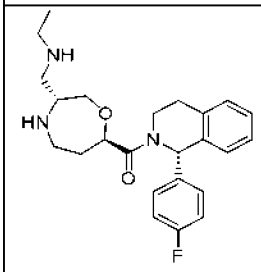
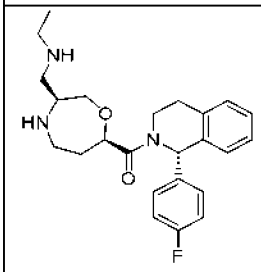
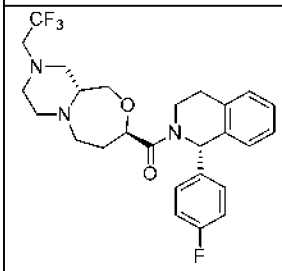
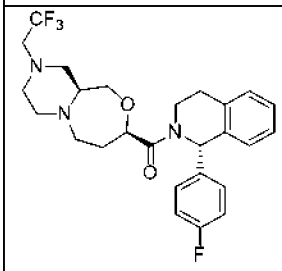
Структура	Соединение №
	5705
	5706
	5707
	5708
	5710
	5711

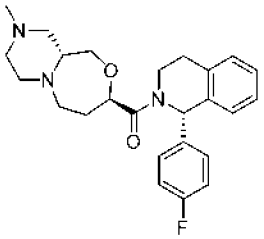
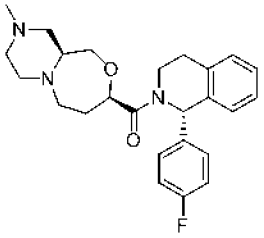
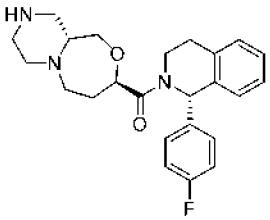
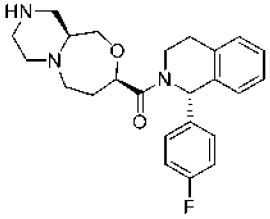
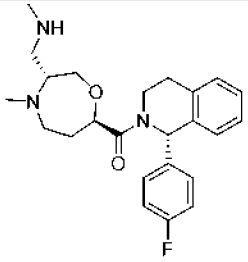
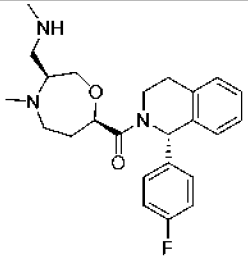
Структура	Соединение №
	5712
	5713
	5714
	5715
	5716
	5717

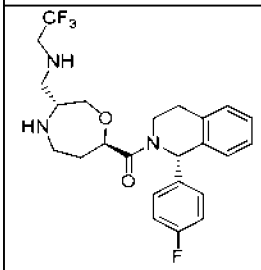
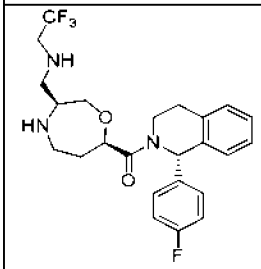
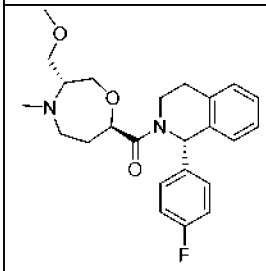
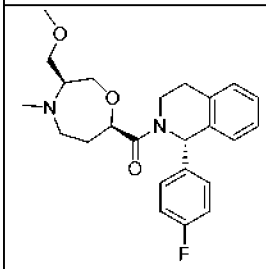
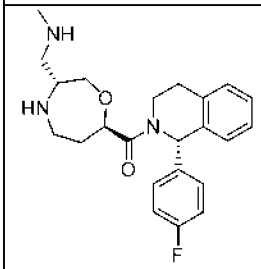
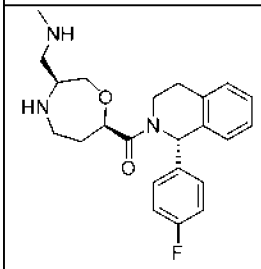
Структура	Соединение №
	5718
	5719
	5720
	5721
	5722
	5723

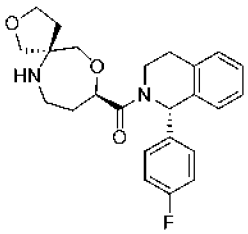
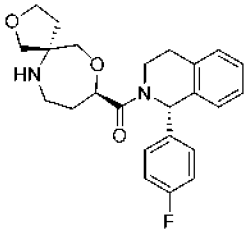
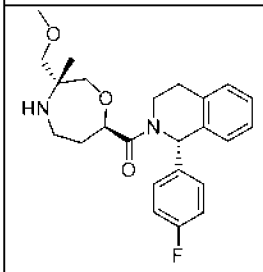
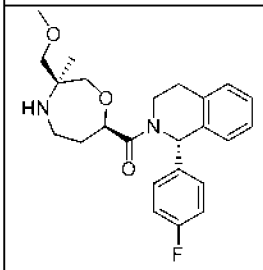
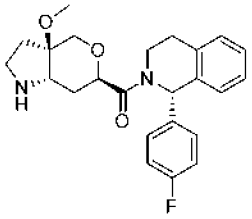
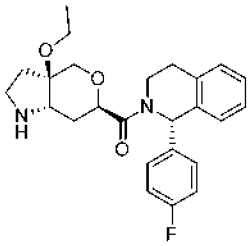
Структура	Соединение №
	5724
	5725
	5726
	5727
	5728
	5729

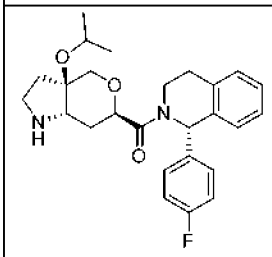
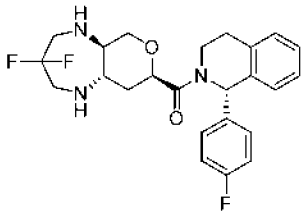
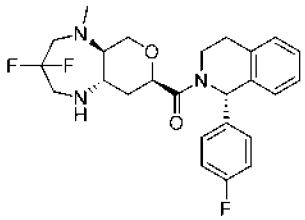
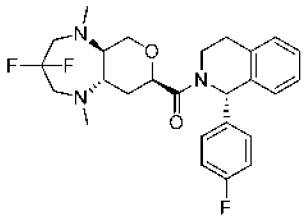
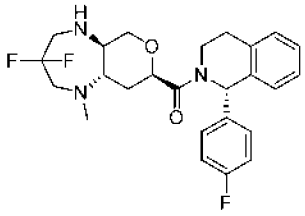
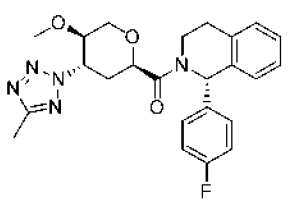
Структура	Соединение №
	5730
	5731
	5732
	5733
	5735
	5737

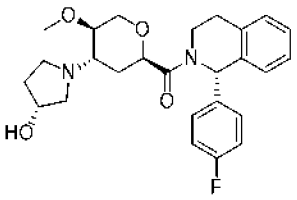
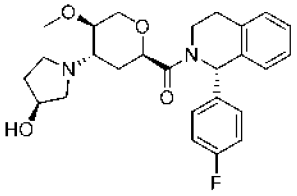
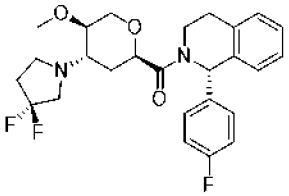
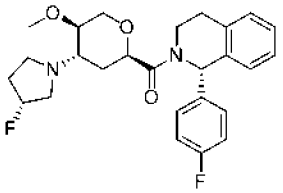
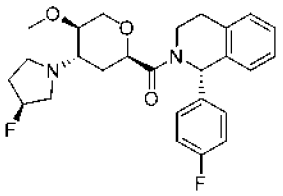
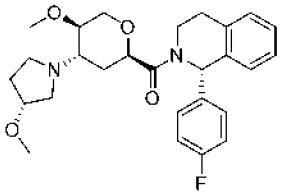
Структура	Соединение №
	5738
	5739
	5740
	5741
	5742
	5743

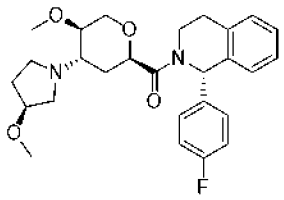
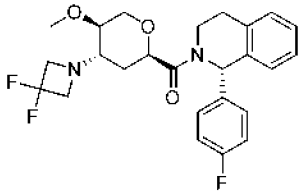
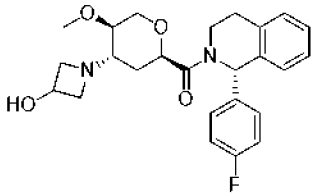
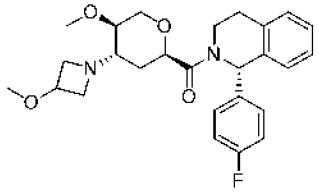
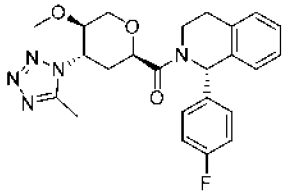
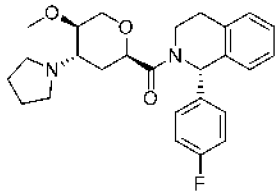
Структура	Соединение №
	5744
	5745
	5746
	5747
	5748
	5749

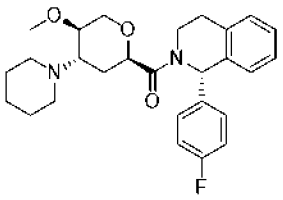
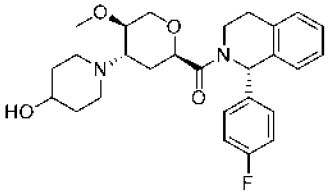
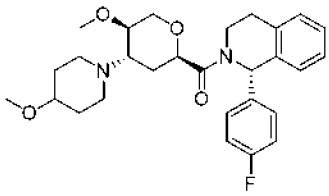
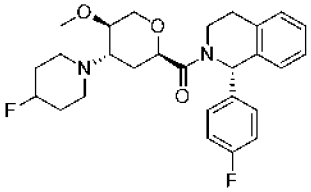
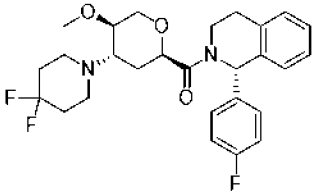
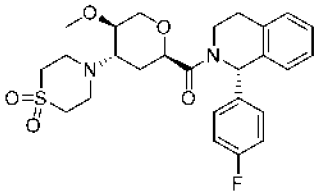
Структура	Соединение №
	5750
	5751
	5752
	5753
	5754
	5755

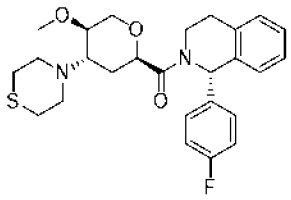
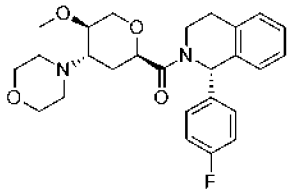
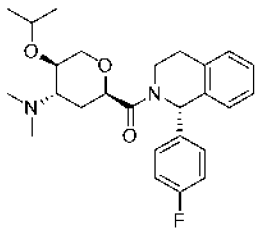
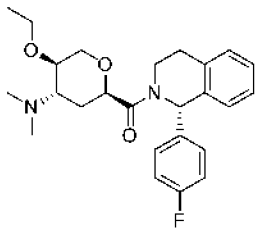
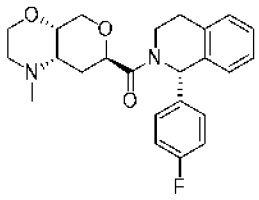
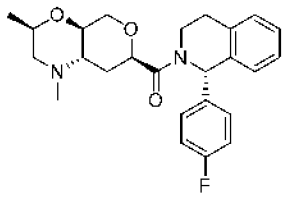
Структура	Соединение №
	5756
	5757
	5758
	5759
	5760
	5761

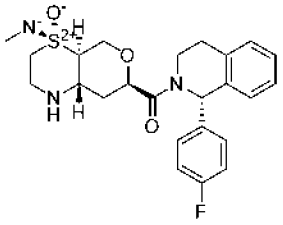
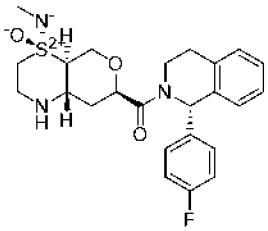
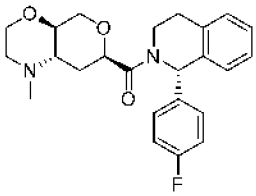
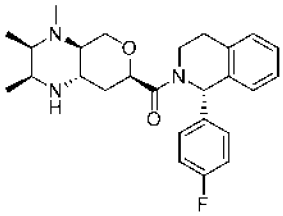
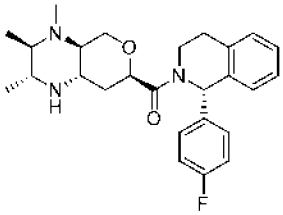
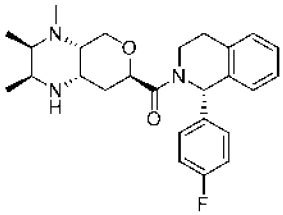
Структура	Соединение №
	5762
	5763
	5764
	5765
	5766
	5767

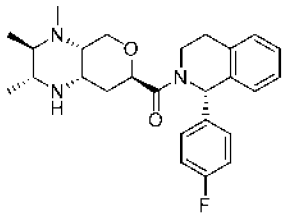
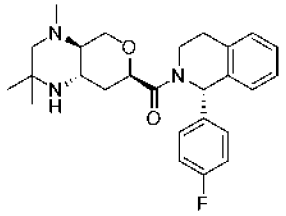
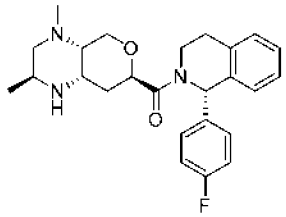
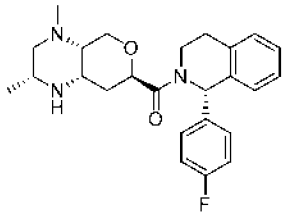
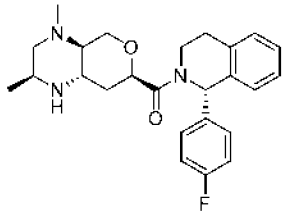
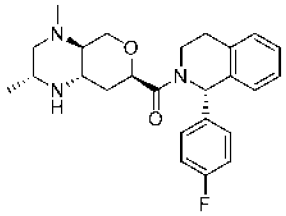
Структура	Соединение №
	5768
	5769
	5770
	5771
	5772
	5773

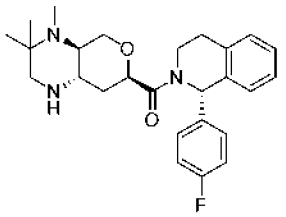
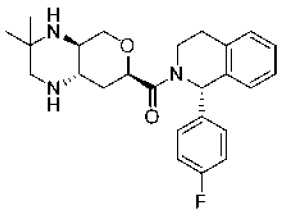
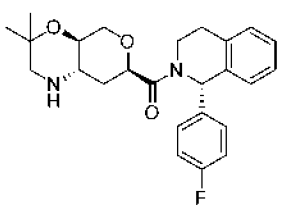
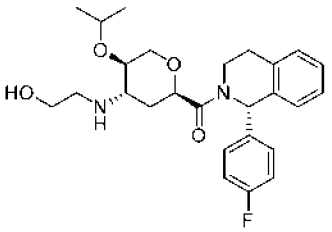
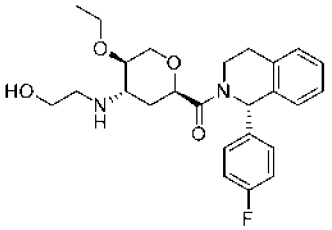
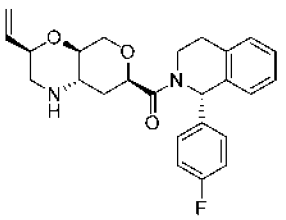
Структура	Соединение №
	5774
	5775
	5776
	5777
	5778
	5779

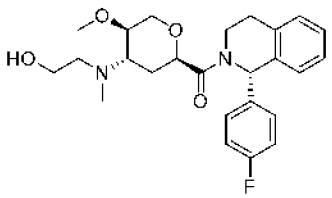
Структура	Соединение №
	5780
	5781
	5782
	5783
	5784
	5785

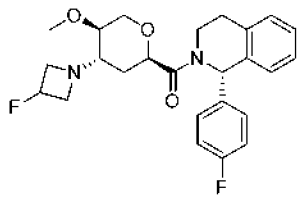
Структура	Соединение №
	5786
	5787
	5788
	5789
	5790
	5791

Структура	Соединение №
	5792
	5793
	5800
	5801
	5802
	5803

Структура	Соединение №
	5804
	5805
	5806
	5807
	5808
	5809

Структура	Соединение №
	5810
	5812
	5814
	5815
	5816
	5817

Структура	Соединение №
	5818

Структура	Соединение №
	5819

В некоторых случаях соединение представляет собой соединение, выбранное из соединений 5605, 5602, 5599, 5575, 5564, 5550, 5472, 5545, 5543, 5461, 5267, 5448, 5475, 5087, 5077, 5051, 5045, 5042, 5021, и 5012, и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых случаях соединение представляет собой соединение, выбранное из соединений 5599, 5564, 5472, 5077, и 5087, и их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых случаях соединения представляет собой соединение 5599 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых случаях соединения представляет собой соединение 5564 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых случаях соединения представляет собой соединение 5472 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых случаях соединения представляет собой соединение 5077 или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых случаях соединения представляет собой соединение 5087 или его фармацевтически приемлемую соль.

[14] Используемый в данном документе термин «алкил» относится к линейным и разветвленным насыщенным углеводородным группам, содержащим от одного до шести атомов углерода. Термин C_n означает, что алкильная группа содержит «n» атомов углерода. Например, C_6 алкил относится к алкильной группе, которая содержит 6 атомов углерода. C_1-C_6 алкил относится к алкильной группе, содержащей число атомов углерода, охватывающее 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.

[15] Используемый в данном документе термин «алкилен» 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 число атомов углерода, охватывающее весь диапазон, а также все подгруппы, как описано ранее для «алкильных» групп. Алкилен C_0 указывает на прямую связь. Если не указано иное, алкиленовая группа может представлять собой незамещенную алкиленовую группу или

замещенную алкиленовую группу. Могут быть указаны конкретные замещения в алкиленовой группе, например, алкилен-галоген, алкилен-CN и т.п.

[16] Используемый в данном документе термин «алкен» или «алкенил» относится к ненасыщенной алифатической группе, аналогичной по длине и возможному замещению алкильной группе, описанной выше, но содержащей по меньшей мере одну двойную связь. Например, термин «алкенил» включает алкенильные группы с прямой цепью (например, этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил) и разветвленные алкенильные группы. Например, алкенильная группа с прямой или разветвленной цепью может иметь шесть или меньше атомов углерода в своей основной цепи (например, C_2-C_6 для прямой цепи, C_3-C_6 для разветвленной цепи). Термин «C_2-C_6» включает цепи, содержащие число атомов углерода, охватывающее весь диапазон (например, от 2 до 6 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 2-6, 2-5, 2-4, 3-6, 2, 3, 4, 5 и 6 атомов углерода). Если не указано иное, алкенильная группа может представлять собой незамещенную алкенильную группу или замещенную алкенильную группу.

[17] Используемый в данном документе термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более заместителями галогенами. Галогеналкил также называют «алкилен-галоген». Например, C_1-C_6 галогеналкил относится к C_1-C_6 алкильной группе, замещенной одним или более атомами галогена, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомами галогена. Неограничивающие примеры галогеналкильных групп включают фторметильные, дифторметильные, трифторметильные, хлорметильные, дихлорметильные и трихлорметильные группы. Аналогично, галогеналкокси относится к алкоксигруппе, замещенной одним или более атомами галогена, например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомами галогена.

[18] Используемый в данном документе термин «галоген» или «галоген» относится к фтору, хлору, брому или йоду.

[19] Используемый в данном документе термин «оксо» относится к заместителю =O, например, углерод может быть замещен оксо с образованием карбонильной (C=O) группы.

[20] Используемый в данном документе термин «карбоцикл» или «карбоциклил» относится к циклической углеводородной группе, содержащей от трех до одиннадцати атомов углерода (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 атомов углерода). Термин «n-членный карбоцикл» означает, что карбоциклическая группа имеет «n» атомов углерода. Например, 5-членный карбоцикл относится к карбоциклической группе, которая имеет 5 атомов углерода в кольце. 6- до 8-членный карбоцикл относится к карбоциклическим группам, содержащей число атомов углерода, охватывающее весь диапазон (например, от 6 до 8 атомов углерода), а также все подгруппы (например, 6-7, 6-8, 7-8, 6, 7 и 8 атомов углерода). Неограничивающие примеры карбоциклических групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Если не указано иное, карбоциклическая группа может представлять собой незамещенную карбоциклическую группу или замещенную карбоциклическую группу. Описанные в данном документе карбоциклические группы могут быть отдельными или конденсированными с другой

карбоциклической группой. В частности, описанные в данном документе карбоциклы могут иметь конденсированную, мостиковую или спироструктуру.

[21] Используемый в данном документе термин «гетероцикл» определяется аналогично карбоциклу, за исключением того, что кольцо содержит от одного до четырех гетероатомов, независимо выбранных из кислорода, азота и серы. В частности, термин «гетероцикл» относится к кольцу, содержащему в общей сложности от четырех до двенадцати атомов (например, от четырех до шести или от шести до восьми), из которых 1, 2, 3 или 4 из этих атомов представляют собой гетероатомы, независимо выбранные из группы, состоящей из кислорода, азота и серы, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Гетероциклические кольца, как раскрыто в данном документе, могут быть в моноциклической, конденсированной (например, бициклической), мостиковой или спироформе, но при этом иметь 4-12 членов кольца(ец) и гетероатомы, как обсуждается в данном документе. Неограничивающие примеры гетероциклических групп включают азетидин, пипердин, пиперазин, пиразолидин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, дигидрофуран, морфолин, хинуклидин и т.п. Гетероциклические группы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными кольцевыми системами, необязательно замещенными, например, одной-тремя группами, такими как галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, OH, C_{1-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкил, $-NR^aR^b$ (например, $-NH_2$ или -NHMe), C_{1-6}алкилен-NR^aR^b (например, C_{1-6}алкилен-NH_2 или C_{1-6}алкилен-NHMe), S-C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкен, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, или SO_2-C_{1-6}алкил. Другие предполагаемые заместители в кольце гетероцикла обсуждаются в другом месте данного документа.

[22] Используемый в данном документе термин «замещенный», используемый для модификации химической функциональной группы, относится к замещению по меньшей мере одного водородного радикала в функциональной группе заместителем. Если не указано иное для конкретного фрагмента, заместители могут включать, но не ограничиваются ими, алкил, циклоалкил, алкенил, циклоалкенил, алкинил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, гидроксил, окси, алкокси, гетероалкокси, сложный эфир, тиоэфир, карбокси, циано, нитро, амино, амидо, ацетамид и галоген (например, фтор, хлор, бром или йод). Когда химическая функциональная группа включает более одного заместителя, заместители могут быть связаны с одним и тем же атомом углерода или с двумя, или более разными атомами углерода.

[23] Соединения по данному изобретению могут существовать в конкретных геометрических или стереоизомерных формах, содержащих один или более асимметрических атомов углерода. Настоящее изобретение рассматривает такие формы, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, которые входят в объем раскрытых соединений. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителях, таких как алкильные группы. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены для включения в настоящее описание.

[24] Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» означает, что указанное вещество, такое как соединение по данному изобретению, или состав, содержащий соединение, или конкретное вспомогательное вещество, являются безопасными и подходящими для введения пациенту или субъекту. Термин «фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество» относится к среде, которая не влияет на эффективность биологической активности активного(ых) ингредиента(ов) и не является токсичной для хозяина, которому ее вводят.

[25] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть представлены в виде фармацевтически приемлемой соли. Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в рамках здравого медицинского заключения, подходят для использования в контакте с тканями человека и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., и соизмеримы с разумным соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S. M. Berge et al. описывает фармацевтически приемлемые соли детально в *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1-19, которая включена сюда в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений по данному изобретению включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных кислотно-аддитивных солей являются соли аминогруппы, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная 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 методов, используемых в данной области, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, глюконат, глутамат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, п-толуолсульфонат, ундеканоат, валератные соли и т.п. Соли соединений, содержащих карбоновую кислоту или другую кислотную функциональную группу, можно получить путем взаимодействия с подходящим основанием. Такие соли включают, но не ограничиваются ими, соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, соли алюминия, соли аммония, 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'-бисдегидроабиетиламин, глюкамин, N - метилглюкамин, коллидин, хинин, хинолин и основные аминокислоты, такие как лизин и аргинин. Данное изобретение также предлагает кватернизацию любых основных азотсодержащих групп соединений, раскрытых в данном документе. Такой кватернизацией могут быть получены водо- или маслорастворимые, или диспергируемые продукты. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают натрий, литий, калий, кальций, магний и т.п. Другие фармацевтически приемлемые соли включают, при необходимости, нетоксичные катионы аммония, четвертичного аммония и амина, образованные с использованием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Фармацевтические составы, дозировка и пути введения

[26] Кроме того, предусмотрены фармацевтические составы (альтернативно называемые в данном документе композициями), включающие соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[27] Описанные здесь соединения можно вводить субъекту в терапевтически эффективном количестве отдельно или в составе фармацевтически приемлемой композиции или состава. Кроме того, соединения можно вводить все сразу, несколько раз или доставлять по существу равномерно в течение определенного периода времени. Также отмечается, что доза соединения может меняться с течением времени.

[28] Конкретная схема введения для конкретного субъекта будет частично зависеть от соединения, количества вводимого соединения, пути введения, а также причины и степени любых побочных эффектов. Количество соединения, вводимого субъекту (например, млекопитающему, такому как человек) в соответствии с изобретением, должно быть достаточным для воздействия на желаемый ответ в течение разумного периода времени. Дозировка обычно зависит от пути, времени и частоты введения. Соответственно, клиницист титрует дозу и модифицирует способ введения для получения оптимального терапевтического эффекта, а обычные способы определения диапазона известны специалистам в данной области техники.

[29] Чисто в качестве иллюстрации способ включает введение, например, от около 0,1 мг/кг до около 100 мг/кг соединения или более, в зависимости от упомянутых выше факторов. В других вариантах дозировка находится в диапазоне 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 длительного лечения, которое может включать или не включать введение более низких доз соединения в течение нескольких введений. При желании дозу соединения вводят в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более поддоз, вводимых отдельно с соответствующими интервалами в течение дня, необязательно, в виде стандартных лекарственных форм. Период лечения будет зависеть от конкретного состояния и типа боли и может длиться от одного дня до нескольких месяцев.

[30] Подходящие способы введения физиологически приемлемой композиции, такой как фармацевтическая композиция, содержащая описанные здесь соединения, хорошо известны в данной области техники. Хотя для введения соединения можно использовать более одного пути, конкретный путь может обеспечить более немедленную и более эффективную реакцию, чем другой путь. В зависимости от обстоятельств фармацевтическую композицию, содержащую соединение, наносят или закапывают в полости тела, всасывают через кожу или слизистые оболочки, принимают внутрь, вдыхают и/или вводят в кровоток. Например, при определенных обстоятельствах будет желательно доставлять фармацевтическую композицию, содержащую агент, перорально, посредством инъекции путем внутривенной, внутрибрюшинной, внутримозговой (внутрипаренхиматозной), интрацеребровентрикулярной, внутримышечной, внутриглазной, внутриартериальной, интрапортальной, внутриочаговой, интрамедуллярной, интратекальной, внутрижелудочковой, чрескожной, подкожной, внутрибрюшинной инъекции, интраназально, энтерально, местно, подъязычно, уретрально, вагинально или ректально, с помощью систем с замедленным высвобождением или с помощью имплантационных устройств. При желании соединение вводят местно посредством интратекального введения, интрацеребрального (внутрипаренхиматозного) введения, интрацеребровентрикулярного введения или внутриартериального, или внутривенного введения в интересующую область. Альтернативно, композицию вводят местно посредством имплантации мембраны, губки или другого подходящего материала, на который абсорбировано или инкапсулировано желаемое соединение. Когда используется устройство для имплантации, устройство, в одном аспекте, имплантируют в любую подходящую ткань или орган, и доставка желаемого соединения осуществляется, например, посредством диффузии, болюса с пролонгированным высвобождением или непрерывного введения.

[31] Для облегчения введения соединение в различных аспектах вводят в состав физиологически приемлемой композиции, содержащей носитель (например, носитель, адъювант или разбавитель). Конкретный используемый носитель ограничивается только физико-химическими соображениями, такими как растворимость и отсутствие реакционной способности с соединением, и путем введения. Физиологически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники. Иллюстративные фармацевтические формы, пригодные для инъекций, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для немедленного приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций (например, см. патент США № 5466468). Инъекционные составы дополнительно описаны, например, в Pharmaceutics and Pharmacy Practice, JB Lippincott Co., Philadelphia. Pa., Banker and Chalmers, eds., стр. 238-250 (1982), и ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, 4-е изд., стр. 622-630 (1986)). Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, в одном аспекте помещается в контейнеры вместе с упаковочным материалом, который содержит инструкции относительно применения таких фармацевтических композиций. Как правило, такие инструкции включают материальное

выражение, описывающее концентрацию реагента, а также, в некоторых вариантах реализации, относительные количества вспомогательных ингредиентов или разбавителей (например, воды, физиологического раствора или ФСБ), которые могут быть необходимы для восстановления фармацевтической композиции.

[32] Композиции, подходящие для парентерального введения, могут включать физиологически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для восстановления в стерильные растворы или дисперсии для инъекций. Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или носителей включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т.п.), их подходящие смеси, растительные масла (такие как оливковое масло) и органические сложные эфиры для инъекций, например, этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, за счет использования покрытия, такого как лецитин, за счет поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и за счет использования поверхностно-активных веществ.

[33] Эти композиции могут также содержать адъюванты, такие как консервирующие, смачивающие, эмульгирующие и диспергирующие агенты. Загрязнение микроорганизмами можно предотвратить добавлением различных антибактериальных и противогрибковых средств, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Также может быть желательно включить изотонические агенты, например, сахара, хлорид натрия и т.п. Длительное всасывание инъецируемых фармацевтических композиций может быть вызвано применением агентов, замедляющих всасывание, например, моностеарата алюминия и желатина.

[34] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным обычным вспомогательным веществом (или носителем), таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, или (a) наполнителями или наполнителями, такими как, например, крахмалы, лактоза, сахароза, маннит и кремниевая кислота; (b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и аравийская камедь; (c) увлажнителями, такими как, например, глицерин; (d) разрыхлителями, такими как, например, агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые комплексные силикаты и карбонат натрия; (a) замедлителями растворения, такими как, например, парафин; (f) ускорителями абсорбции, такими как, например, соединения четвертичного аммония; (g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина; (h) адсорбентами, например, каолин и бентонит; и (i) смазывающими веществами, такими как, например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия или их смеси. В случае капсул и таблеток лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также

могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с наполнением с использованием таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочный сахар, и также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

[35] Твердые лекарственные формы, такие как таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть приготовлены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие, хорошо известные в данной области техники. Твердые лекарственные формы могут также содержать агенты, придающие непрозрачность. Кроме того, твердые лекарственные формы могут быть встроенными композициями, так что они высвобождают активное соединение или соединения в определенной части кишечного тракта замедленным образом. Примерами встроенных композиций, которые можно использовать, являются полимерные вещества и воски. Активное соединение также может быть в микрокапсулированной форме, необязательно с одним или более вспомогательными веществами.

[36] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкая лекарственная форма может содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, 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 кунжутное масло, глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана или смеси этих веществ и т.п.

[37] Помимо таких инертных разбавителей композиция также может включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки. Суспензии, помимо действующего вещества, могут содержать суспендирующие агенты, как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, эфиры полиоксиэтиленсорбита и сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, или смеси этих веществ, и как.

[38] Композиции для ректального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно приготовить путем смешивания соединений по данному изобретению с подходящими 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, а, следовательно, таять в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождать активный компонент.

[39] Композиции, используемые в способах по изобретению, могут быть приготовлены в виде мицелл или липосом. Такие составы включают стерически стабилизированные мицеллы или липосомы и стерически стабилизированные смешанные

мицеллы или липосомы. Такие составы могут способствовать внутриклеточной доставке, поскольку известно, что липидные бислои липосом и мицелл сливаются с плазматической мембраной клеток и доставляют захваченное содержимое во внутриклеточный компартмент.

[40] После составления растворы будут вводиться способом, совместимым с дозированным составом, и в таком количестве, которое является терапевтически эффективным. Композиции легко вводятся в различных дозированных формах, таких как растворы для инъекций, капсулы для высвобождения лекарственного средства и т.п. Для парентерального введения, например, в водном растворе, раствор следует соответствующим образом забуферить, если это необходимо, и жидкий разбавитель сначала сделать изотоническим с помощью достаточного количества физиологического раствора или глюкозы. Эти конкретные водные растворы особенно подходят для внутривенного, внутримышечного, подкожного и внутрибрюшинного введения.

[41] Частота дозирования будет зависеть от фармакокинетических параметров агентов и путей введения. Оптимальный фармацевтический состав будет определен специалистом в данной области в зависимости от пути введения и желаемой дозировки. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA, страницы 1435-1712, включенной в данный документ в качестве ссылки. Такие составы могут влиять на физическое состояние, стабильность, скорость высвобождения в vivo и скорость клиренса в vivo вводимых агентов. В зависимости от пути введения подходящая доза может быть рассчитана в зависимости от массы тела, площади поверхности тела или размера органа. Дальнейшее уточнение расчетов, необходимых для определения подходящей терапевтической дозы, обычно выполняется специалистами в данной области без чрезмерных экспериментов, особенно в свете информации о дозировке и анализах, раскрытых в данном документе, а также фармакокинетических данных, наблюдаемых у животных или человека во время клинических испытаний.

[42] Точная используемая доза зависит от нескольких факторов, включая хозяина, будь то в ветеринарии или медицине человека, характер и тяжесть состояния, например, заболевания или расстройства, подлежащего лечению, способа введения и конкретного используемого активного вещества. Соединения можно вводить любым обычным путем, в частности, энтерально и, в одном аспекте, перорально в форме таблеток или капсул. Вводимые соединения могут быть в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, в зависимости от ситуации, для применения в качестве фармацевтического средства, в частности, для применения в профилактическом или лечебном лечении представляющего интерес заболевания. Эти меры замедлят скорость прогрессирования болезненного состояния и помогут организму естественным образом изменить направление процесса.

[43] Следует понимать, что фармацевтические композиции и способы лечения по изобретению применимы в областях медицины человека и ветеринарии. Таким образом,

подлежащий лечению субъект в одном аспекте представляет собой млекопитающее. В другом аспекте млекопитающее представляет собой человека.

[44] В юрисдикциях, запрещающих патентование методов, применяемых на человеческом теле, значение «введения» композиции субъекту-человеку должно быть ограничено назначением контролируемого вещества, которое субъект-человек будет вводить самостоятельно любым способом (*например*, перорально, ингаляционно, местно, инъекционно, инъекционно и т. д.). Предполагается самое широкое разумное толкование, которое согласуется с законами или правилами, определяющими патентоспособный объект. В юрисдикциях, не запрещающих патентование методов, применяемых на человеческом теле, «введение» композиций включает как методы, применяемые на человеческом теле, так и вышеуказанные действия.

Способы применения

[45] Соединения, раскрытые в данном документе (например, соединения Формулы I и соединения, показанные в Таблице A), могут увеличивать количество програнулина или гранулина у субъекта. В некоторых случаях соединения увеличивают количество програнулина у субъекта. В некоторых случаях соединения увеличивают количество гранулина у субъекта. В некоторых случаях соединения воздействуют на клетки, увеличивая секрецию програнулина. Как таковые, соединения, раскрытые в данном документе (например, соединения Формулы I и соединения, показанные в Таблице A), могут быть полезны при лечении нарушений, связанных с аберрантной (например, сниженной) секрецией или активностью програнулина.

[46] В частности, рассматриваются способы применения терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, для модулирования уровня програнулина (например, для увеличения секреции програнулина) для применения в качестве терапевтического средства у субъекта. Используемый в данном документе термин «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения или комбинации терапевтически активных соединений (например, модулятора програнулина или комбинации модуляторов), которое улучшает, ослабляет или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания или состояния (например, нарушения, связанные с програнулином или гранулином), или предотвращает или задерживает появление одного или более симптомов конкретного заболевания или состояния.

[47] Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения или субъекта и заболевания, подлежащего лечению, например, желаемой биологической конечной точки, фармакокинетики соединения, заболевания, которое лечат, способа введения, а также веса и возраста пациента, что может быть легко определено специалистом в данной области техники. Данный термин также относится к дозе, которая будет вызывать конкретный ответ в клетках-мишенях, например, увеличение секреции програнулина. Конкретная доза будет варьироваться в зависимости, например, от конкретных выбранных соединений, вида субъекта и его возраста/существующих состояний здоровья или риска для здоровья, режима дозирования,

которому необходимо следовать, тяжести заболевания, от того, вводят ли его в сочетании с другими агентами, время введения, ткань, в которую его вводят, и физическую систему доставки, в которой они переносится.

[48] Используемые в данном документе термины «пациент» и «субъект» могут использоваться взаимозаменяемо и означать животных, таких как собаки, кошки, коровы, лошади и овцы (например, животные, отличные от человека), и людей. Конкретными пациентами или субъектами являются млекопитающие (например, люди). Термины «пациент» и «субъект» включают мужчин и женщин.

[49] Предполагаемые расстройства, связанные с аберрантной активностью програнулина, включают болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП) и связанные с БП расстройства, боковой амитрофический склероз (БАС), лобно-височную деменцию (ЛВД), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), прионную болезнь, болезнь двигательных нейронов (БДН), болезнь Хантингтона (БХ), спиноцеребеллярную атаксию (СЦА), спинальную мышечную атрофию (СМА) и другие нейродегенеративные заболевания. Другие рассматриваемые расстройства включают лизосомные нарушения или нарушения функции, такие как лизосомные болезни накопления (например, болезнь Педжета, болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика, болезнь Тея-Сакса, болезнь Фабри, болезнь Помпеса и болезнь Назо-Хакулы). Другие предполагаемые заболевания включают заболевания, связанные с включениями и/или неправильным функционированием C9orf72, TDP-43, FUS, UBQLN2, VCP, CHMP28 и/или MAPT. Другие заболевания включают острые неврологические расстройства, такие как инсульт, кровоизлияние в мозг, черепно-мозговую травму и другие травмы головы, а также заболевания головного мозга, такие как глиобластома и нейробластома.

[50] В некоторых случаях програнулин-ассоциированным расстройством является болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), лобно-височная деменция (ЛВД), лобно-височная деменция -гранулинового подтипа (ЛВД-ГРН), деменция с тельцами Леви (ДТЛ), прионную болезнь, болезни двигательных нейронов (БДН), болезнь Хантингтона (БХ), спиноцеребеллярную атаксию (СЦА), спинальную мышечную атрофию (СМА), лизосомную болезнь накопления, нефропатию, заболевание, связанное с включениями и/или нарушением функции C9orf72, TDP-43, FUS, UBQLN2, VCP, CHMP28 и/или MAPT, острое неврологическое расстройство, глиобластому или нейробластому. В некоторых случаях болезнь Паркинсона представляет собой болезнь Паркинсона с мутацией GBA. В некоторых случаях лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Педжета, болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика, болезнь Тея-Сакса, болезнь Фабри, болезнь Помпеса или болезнь Насо-Хакулы. В некоторых случаях острое неврологическое расстройство представляет собой инсульт, кровоизлияние в мозг, черепно-мозговую травму или травму головы. В некоторых случаях програнулин-ассоциированное расстройство представляет собой лобно-височную деменцию (ЛВД). В некоторых случаях програнулин-ассоциированное расстройство представляет собой лобно-височную деменцию-гранулинового подтипа (ЛВД-GRN).

[51] Соединения, раскрытые в данном документе (например, соединения Формулы I и соединения, показанные в Таблице A), могут повышать уровни лизосомального белка путем модулирования транслоконового комплекса. Транслокон представляет собой комплекс белков, связанных с транслокацией белков через клеточные мембраны, например, комплекс, который транспортирует зарождающиеся полипептиды с нацеливающей сигнальной последовательностью во внутреннее (цистернальное или люменальное) пространство эндоплазматического ретикулума (ЭР) из цитозоля. Данный процесс транслокации требует, чтобы белок пересекал гидрофобный липидный бислой. Этот же комплекс используется и для интеграции зарождающихся белков в саму мембрану (мембранные белки). Транслоконовый комплекс представляет собой гетеротримерный белковый комплекс, называемый Sec61. Он включает субъединицы Sec61α, Sec61β и Sec61γ. Sec61α представляет собой крупнопористую субъединицу. Во время транслокации белка канал перестраивается, чтобы убрать «заглушку» альфа-спирали, а полипептидная цепь перемещается из цитоплазматической воронки через поровое кольцо, внеклеточную воронку, во внеклеточное пространство. Белки, предназначенные для секреции, удлиняются через канал Sec61 и подвергаются N-гликозилированию остатков аспарагина с помощью OST, прежде чем, наконец, их сигнальный пептид расщепляется сигнальной пептидазой.

[52] Уровни одного или более лизосомальных белков могут быть повышены путем контакта транслоконового комплекса с агентом, который модулирует транслоконовый комплекс, тем самым повышая уровень лизосомального белка. Уровень лизосомального белка может быть увеличен внутриклеточно, и/или секреция лизосомального белка может быть увеличена, так что внеклеточные уровни будут увеличены.

Повышение уровня лизосомального белка

[53] Было обнаружено, что путем модулирования активности транслоконового комплекса можно повысить уровень лизосомального белка. Не привязываясь к какой-либо конкретной теории, предполагается, что количество лизосомального белка увеличивается за счет одного из четырех механизмов или любой комбинации этих четырех механизмов. Повышенный перенос лизосомального белка может быть связан с повышенной трансляцией субпопуляции мРНК, облегчением транслокации в эндоплазматический ретикулум, повышенным гликозилированием лизосомального белка, что повышает его стабильность, и/или усиленным переносом лизосомального белка через трансмембранные белки маннозы-6-фосфатный рецептор (M6PR) и/или сортилин.

[54] Соединения, раскрытые в данном документе, могут быть использованы в способах лечения расстройства, связанного с низкими уровнями лизосомального белка, путем введения субъекту, страдающему от него, раскрытого соединения, которое модулирует транслоконовый комплекс, тем самым увеличивая количество лизосомального белка и леча расстройство.

[55] Уровень лизосомального белка может быть повышен по сравнению с контролем не менее чем на 5%, не менее чем на 10%, не менее чем на 25%, не менее чем на 30%, не

менее чем на 40%, не менее чем на 50%, не менее чем на 75%, не менее чем на 90%, не менее чем на 100%, не менее чем на 125%, не менее чем на 150% или не менее чем на 200%.

[56] Количество лизосомального белка можно оценить с помощью типичных биологических анализов, включая те, которые описаны в разделе примеров ниже. Измеряемый уровень лизосомального белка может быть внутриклеточным, внеклеточным (т.е. секретируемый белок) или их комбинацией. В некоторых случаях повышается уровень лизосомального белка, секретируемого клеткой (например, повышается уровень внеклеточного белка). В ряде случаев повышен уровень внутриклеточного лизосомального белка.

[57] В данном документе предложены способы повышения уровней лизосомального белка у субъекта путем введения соединения, как раскрыто в данном документе. Лизосомальный белок может представлять собой програнулин, просапозин, β-глюкоцереброзидазу, галактозидазу альфа, катепсин B, катепсин Z, нейраминидазу 1, трипептидилпептидазу, альфа-L-фукозидазу 2, маннозидазу альфа класса 2B член 2, маннозидазу бета, серинкарбоксипептидазу 1, кислотную церамидазу, активатор ганглиозида GM2, катепсин D, катепсин S, катепсин K, катепсин L или гексозаминидазу. Повышение уровня лизосомального белка может повлиять на расстройство, связанное с аберрантным уровнем лизосомального белка. Например, расстройство может быть лизосомным расстройством накопления, нейродегенеративным заболеванием, воспалительным заболеванием или заболеванием, выбранным из инсульта, синдрома Дауна, врожденного порока сердца, диабета, общего вариабельного иммунодефицита (ОВИД), тубуло-интерстициального заболевания почек (TKD), поликистоза печени, миокардита, гипергомоцистеинемического дерматита, эндотоксического шока, повреждения легких, дефекта кости (например, воспалительный дефект периодонтальной кости) или остеолиза.

[58] В различных случаях субъект страдает лизосомным расстройством накопления. Лизосомное расстройство накопления может быть мукополисахаридозом, сфинголипидозом, болезнью накопления гликогена II типа, болезнью накопления гликопротеинов, болезнью Гурлера, болезнью Шейе, болезнью Хантера, болезнью Санфилиппо A, болезнью Санфилиппо B, болезнью Санфилиппо C, болезнью Санфилиппо D, болезнью Моркио A, болезнью Моркио B, болезнью Маро-Лами, болезнью Слая, мукополисахаридозом IX типа, мукополисахаридозом-плюс синдромом, болезнью Фабри, болезнью Гоше, болезнью Тея-Сакса, сиалидозом, Ниман-Пиком типом A, Ниман-Пиком типом B, галактосиалидозом, Ниман-Пиком типом C, I-клеточной болезнью, муколипидозом III типа, ганглиозидозом GM1, недостаточностью β-галактозидазы, α-маннозидозом, ганглиозидозом GM2, β-маннозидозом, Краббе, фукозидозом, метахроматической лейкодистрофией, аспартилглюкозаминурией, множественным дефицитом сульфатазы, липогранулематозом Шиндлера, Фарбером, болезнью Помпе, болезнью Вольмана, болезнью Данона, болезнью накопления свободной сиаловой кислоты,

цероидным липофусцинозом, болезнью гипоактивности β-глюкуронидазы, болезнью Сандхоффа или болезнью накопления эфиров холестерина.

[59] В различных случаях расстройство представляет собой нейродегенеративное заболевание. Нейродегенеративным заболеванием может быть болезнь Паркинсона (например, болезнь Паркинсона с мутацией GBA), лобно-височная деменция, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, черепно-мозговая травма, нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ), рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз (БАС), агирофильная зернистая деменция, болезнь Александера, болезнь Альпера, церебральный паралич, синдром Коккейна, кортикобазальная дегенерация, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, кулачная деменция, диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, ВИЧ-ассоциированная деменция, деменция с тельцами Леви, болезнь Кеннеди, нейроборрелиоз, первичный латеральный склероз, болезнь Рефсума, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Галлевордена-Спатца, наследственная диффузная лейкоэнцефалопатия со сфероидами (HDLS), миозит с включениями, множественная системная атрофия, миотоническая дистрофия, болезнь Насу-Хакола, болезнь Шильдера, синдром шатающегося ежа (WHS), синдром Дюшенна- Аранская мышечная атрофия, прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, ВИЧ-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство (HAND), таупатия, хроническая травматическая энцефалопатия или мозжечковый нистагм.

[60] В различных случаях расстройство представляет собой воспалительное заболевание. Воспалительным заболеванием может быть болезнь Шегрена, воспалительный артрит, остеоартрит, воспалительное заболевание кишечника или иммунная тромбоцитопения.

[61] Используемые в данном документе термины «лечение» или «лечение» заболевания, или расстройства относятся к способу уменьшения, отсрочки или облегчения такого состояния до или после того, как оно возникло. Лечение может быть направлено на одно или более последствий, или симптомов заболевания и/или основной патологии. Лечение направлено на получение полезных или желаемых результатов, включая, но не ограничиваясь ими, терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под терапевтическим эффектом подразумевают устранение или облегчение основного заболевания, подлежащего лечению. Кроме того, терапевтическая польза достигается за счет ликвидации или улучшения одного, или более физиологических симптомов, связанных с основным заболеванием, так что у пациента наблюдается улучшение, несмотря на то, что пациент все еще может страдать от основного заболевания. С профилактической целью фармацевтические соединения и/или композиции можно вводить пациенту с риском развития определенного заболевания или пациенту, сообщающему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если диагноз этого заболевания может быть не установлен. Лечение может представлять собой любое уменьшение и может быть, но не ограничиваясь этим, полной аблацией заболевания или симптомов заболевания. По сравнению с эквивалентным необработанным контролем такое снижение или степень

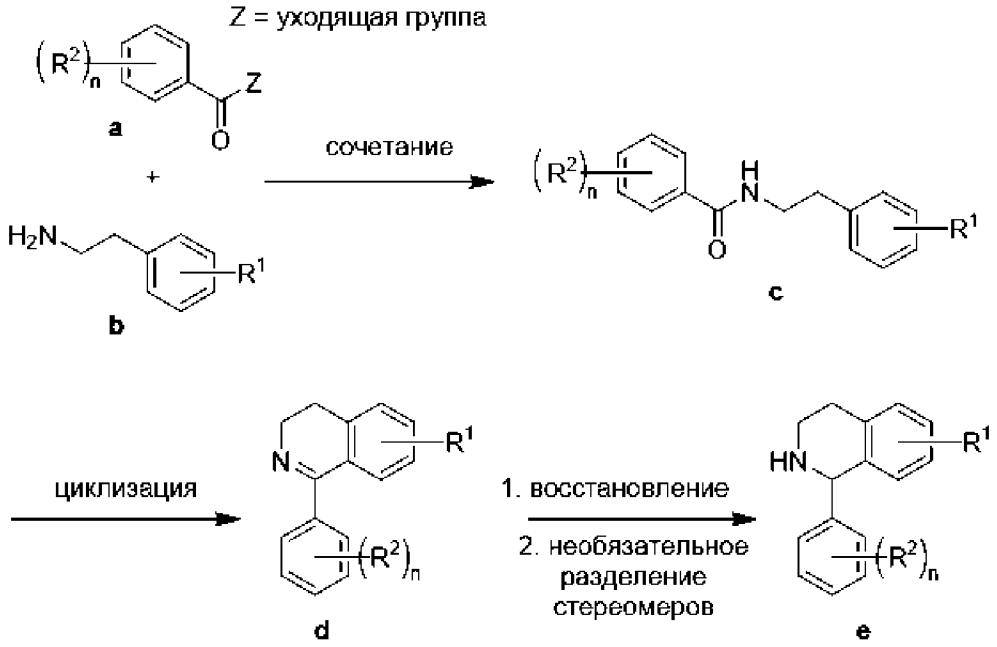
предотвращения составляет по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% или 100% как измерено с помощью любым стандартным способом.

[62] Используемый в данном документе термин «терапевтический эффект» относится к терапевтическому эффекту и/или профилактическому эффекту, как описано в данном документе. Профилактический эффект включает задержку или устранение проявления заболевания или состояния, задержку или устранение появления симптомов заболевания или состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или состояния, или любую их комбинацию.

Синтез соединений, раскрытых в данном документе

[63] Соединения могут быть синтезированы с использованием типичных методов синтетической химии с использованием коммерчески доступных исходных материалов, соединений, известных в литературе, или из легко получаемых промежуточных соединений с использованием стандартных синтетических методов и процедур, либо известных специалистам в данной области, либо описанным в данном документе. Как правило, синтез раскрытых соединений может быть осуществлен с помощью аналогичных синтезов, подробно описанных на Схемах А и В ниже и в Примерах.

Схема А



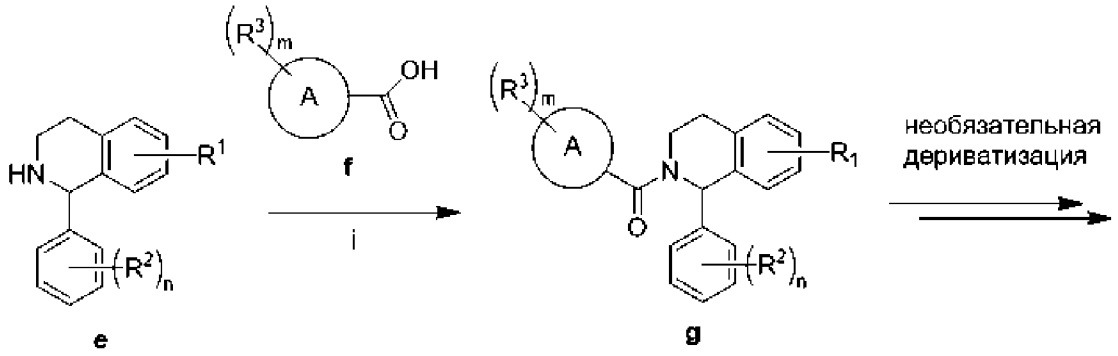
Соединения, имеющие структуру **e,** могут быть синтезированы с использованием процедуры, показанной на Схеме А. Например, реакция необязательно замещенного производного бензойной кислоты, имеющего структуру **a**, с необязательно замещенным 2-фенилэтан-1-амином **b** дает необязательно замещенные соединения *N* -фенетилбензамида, имеющие структуру **в**. Циклизация в соответствующих условиях дает необязательно замещенные 1-фенил-3,4-дигидроизохинолиновые соединения, имеющие структуру **d**. Последующее восстановление с последующим необязательным выделением отдельных стереоизомеров с помощью разделения или хроматографии дает замещенные тетрагидрохинолиновые соединения, имеющие структуру **e**.

[64] Сочетание соединений **a** и **b** можно катализировать с помощью соответствующих реагентов, выбранных на основе точной природы соединений **a** и **b**. Например, когда соединение **a** представляет собой хлорангидрид (*т.е.* когда Z представляет собой Cl), сочетание соединений **a** и **b** может катализироваться, *например*, триэтиламином. Соединения **a** и **b** можно приобрести в продаже или получить различными способами из имеющихся в продаже исходных материалов.

[65] Циклизацию соединения **c** можно осуществить с использованием различных реакций, известных в данной области. Например, циклизация может включать катализируемую кислотой реакцию электрофильного ароматического замещения, например, циклизацию в условиях реакции Бишлера-Напиральского. Например, **c** можно циклизовать обработкой ангидридом трифлатной кислоты в присутствии, например, хлорпиридина в растворителе, например, дихлорметане. В качестве альтернативы соединение **c** можно циклизовать обработкой полифосфорной кислотой (PPA).

[66] Соединение **d** можно восстановить с образованием соединения **e** с асимметричной индукцией стереоцентра или без нее. Например, соединение **d** можно обработать восстанавливающим агентом, например боргидридом натрия, в растворителе, например метаноле. Восстановление соединения **d** может сопровождаться образованием желаемого стереоизомера, например, путем кристаллизации в присутствии d-винной кислоты. Альтернативно, соединение **d** может быть восстановлено посредством асимметричного гидрирования с прямым получением замещенного тетрагидрохинолинового соединения **e** в качестве желаемого стереоизомера. Например, соединение **d** соединение **d** можно восстановить газообразным H_2 в присутствии иридиевого катализатора, такого как $[\{Ir(H)[(S, S)\text{-(f)-бинафен}]\}_2(\mu\text{-}I)_3]^+I^-$.

Схема B



Соединения, описанные в данном документе, например, соединения Формулы I, могут быть синтезированы из соединений структуры **e** с использованием процедур, показанных на Схеме B. Например, реакция соединения структуры **e** с соединением спирта или амина, имеющим структуру **f**, в условиях сочетания **i** дает замещенное тетрагидрохинолинильное соединение, имеющее структуру **g**. Сочетание может быть облегчено соответствующим реагентом, таким как карбодиимидный реагент. Последующая необязательная дериватизация дает соединения, как раскрыто в данном документе, например, соединения Формулы (I).

Подходящие условия сочетания **i** для реакции между соединениями **e** и **f** известны специалистам в данной области. Например, реакцию можно проводить, используя условия сочетания карбодиимида, например, EDC/HOBt, или другие условия пептидного сочетания, например, (1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4, 5-b]пиридиний-3-оксид гексафторфосфат (HATU) и основание, такое как N, N-диизопропилэтиламин (ДИРЕА) или триметиламин (ТЭА), т.е. HATU/ДИРЕА или HATU/ТТЭА, в органическом растворителе, например, дихлорметане (ДХМ) или диметилформамиде (ДМФА).

ПРИМЕРЫ

Общие Способы

ЖХМС: Инструмент: Agilent 1260 Бинарный Насос: G1312B, дегазатор; автосамплер, ColCom, DAD: Agilent G1315D, 220-320 нм, MSD: Agilent LC/MSD G6130B ЭСИ, пол/отр 100-1000, ELSD Alltech 3300 поток газа 1,5 мл мл/мин, температура газа: 40 °C, Элюент A: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, Элюент B: 0,1% муравьиной кислоты в воде).

Способ A: колонка: Waters XSelect™ C18, 30×2,1мм, 3,5 мкм, Температура: 35 °C, Поток: 1 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{1,6мин}$=98% A, $t_{3мин}$=98% A, Время после: 1,3 мин.

Способ C: колонка: Waters XSelect™ C18, 50×2,1мм, 3,5 мкм, Температура: 35 °C, Поток: 0,8 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{3,5мин}$=98% A, $t_{6мин}$=98% A, Время после: 2 мин.

Способ AK: колонка: Waters XSelect™ CSH C18, 50×2,1мм, 3,5 мкм, Температура: 40 °C, Поток: 0,8 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{4,5мин}$=98% A, $t_{6мин}$=98% A, Время после: 2 мин.

Способ BV: колонка: Waters XSelect™ C18, 30×2,1мм, 3,5 мкм, Температура: 25°C, Поток: 1 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{1,6мин}$=98% A, $t_{4мин}$=98% A, Время после: 1,3 мин.

ЖХМС: Инструмент: Agilent 1260 Бинарный Насос: G1312B, дегазатор; автосамплер, ColCom, DAD: Agilent G1315C, 220-320 нм, MSD: Agilent LC/MSD G6130B ESI, пол/отр 100-1000, Элюент A: ацетонитрил, Элюент B: 10мМ бикарбонат амммония в воде (pH=9,5).

Способ B: колонка: Waters XSelect™ CSH C18, 30×2,1мм, 3,5 мкм, Температура: 25 °C, Поток: 1 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{1,6мин}$=98% A, $t_{3мин}$=98% A, Время после: 1,3 мин.

Способ D: колонка: Waters XSelect™ CSH C18, 50×2,1мм, 3,5 мкм, Температура: 25 °C, Поток: 0,8 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{3,5мин}$=98% A, $t_{6мин}$=98% A, Время после: 2 мин.

Способ AQ: колонка: Waters XSelect™ CSH C18, 50×2,1мм, 3,5 мкм, Температура: 25 °C, Поток: 0,8 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{4,5мин}$=98% A, $t_{6мин}$=98% A, Время после: 2 мин.

Способ J: колонка: Phenomenex GeminiNX C18, 50×2,0мм, 3 мкм, Температура: 25 °C, Поток: 0,8 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{3,5мин}$=98% A, $t_{6мин}$=98% A, Время после: 2 мин.

ЖХМС: Инструмент: Agilent 1290 серия с УФ детектором (220 нм, 270 нм (ширина полосы 100 нм)), и HP 6130 MSD масс-детектор (ИАД-ЭС положительный и отрицательный режимы).

Способ E: колонка: Waters XBridge BEH XP (2,1×50 мм; 2,5 мкм; 1034 бар), Температура: 35 °C, Поток: 0,6 мл мл/мин, t_0=80% A, $t_{1,5мин}$=0% A, $t_{3мин}$=0% A. Элюент A: 100% вода, Элюент B: 100% метанол/ацетонитрил 1:1.

Способ O: колонка: Waters XBridge BEH XP (2,1×50 мм; 2,5 мкм; 1034 бар), Температура: 35 °C, Поток: 0,6 мл мл/мин, t_0=100% A, $t_{1,5мин}$=50% A, $t_{2мин}$=20% A. Элюент A: 0,05% трифторуксусная кислота в воде, Элюент B: 100% ацетонитрил.

Способ K: колонка: Waters XBridge BEH XP (2,1×50 мм; 2,5 мкм; 1034 бар), Температура: 35 °C, Поток: 0,6 мл мл/мин, t_0=80% A, $t_{1,5мин}$=0% A, $t_{4мин}$=0% A. Элюент A: аммоний ацетат (10 мМ); вода/метанол/ацетонитрил (90:6:4), Элюент B: аммоний ацетат (10 мМ); вода/метанол/ацетонитрил (10:54:36).

ЖХМС: Инструмент: Agilent Infinty II; Бинарный Насос: G7120A, Мультисамплер, VTC, DAD: Agilent G7117B, 220 и 220-320 нм, PDA: 210-320 нм, MSD: Agilent G6135B ESI, пол/отр 100-1000, ELSD G7102A: Evap 40°C, небулизация 40 °C, поток газа 1,6 мл мл/мин.

Способ P: колонка: Waters XSelect CSH C18, 50×2,1мм, 2,5мкм, Температура: 40 °C, Поток: 0,6 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{2мин}$=98% A, $t_{2,7мин}$=98% A, Время после: 0,3 мин, Элюент A: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, Элюент B: 0,1% муравьиной кислоты в воде.

Способ Q: колонка: Waters XSelect CSH C18, 50×2,1мм, 2,5мкм, Температура: 25 °C, Поток: 0,6 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{2мин}$=98% A, $t_{2,7мин}$=98% A, Время после: 0,3 мин, Элюент A: ацетонитрил, Элюент B: 10мМ бикарбонат амммония в воде (pH=9,5).

Способ AH: колонка: XBridge Shield RP C18 (50×2,1мм 2,5мкм), Температура: 25 °C, Поток: 0,6 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{2мин}$=98% A, $t_{2,7мин}$=98% A, Время после: 0,3 мин, Элюент A: 100мМ аммоний в ацетонитриле, Элюент B: 100мМ аммоний в воде (pH=10).

Способ BB: колонка: Waters XBridge BEH Shield RP (50×2,1мм; 2,5 мкм), Температура: 40 °C, Поток: 0,6 мл мл/мин, t_0=5% A, $t_{2,0мин}$=98% A, $t_{2,7мин}$=98% A, Время после: 0,3 мин, Элюент A: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, Элюент B: 0,1% муравьиной кислоты в воде.

Способ CA: колонка: Waters XSelect CSH C18, 50×2,1мм, 2,5мкм, Температура: 40 °C, Поток: 0,8 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{0,5}$=5% A, $t_{4,5мин}$=98% A, $t_{5мин}$=98% A, Время после: 0,5 мин, Элюент A: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, Элюент B: 0,1% муравьиной кислоты в воде.

Способ CB: колонка: Waters XSelect CSH C18, 50×2,1мм, 2,5мкм, Температура: 25 °C, Поток: 0,8 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{0,5мин}$=5% A, $t_{4,5мин}$=98% A, $t_{5мин}$=98% A, Время после: 0,5 мин, Элюент A: ацетонитрил, Элюент B: 10мМ бикарбонат амммония в воде (pH=9,5).

ЖХМС: Инструмент: Waters Acquity UPLC H-Class с PDA детектором и SQD масс-детектор (ИАД-ЭС положительный и отрицательный.

Способ R: колонка: Waters XBridge BEH C18 (2,1×50 мм; 2,5 мкм), Температура: 30 °C, Поток: 0,6 мл мл/мин, t_0=80% A, $t_{1,5мин}$=5% A, $t_{2,5мин}$=5% A, Время после: 0,5 мин, Элюент A: 10 мМ аммоний ацетат в воде с 5% ацетонитрила, Элюент B: ацетонитрил.

Способ BI: колонка: Waters Acquity CSH C18, 100×2,1мм, 1,7мкм, Температура: 40 °C, Поток: 0,45 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% A, $t_{5,0мин}$=98% A, $t_{6,0мин}$=98% A, Время после: 0,5 мин, Элюент A: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле, Элюент B: 0,1% муравьиной кислоты в воде.

ЖХМС: Инструмент: Waters Iclass; Бинарный Насос: UPIBSM, SM: UPISMFTN с SO; UPCMA, PDA: UPPDATC, 210-320 нм, SQD: ACQ-SQD2 ESI; ELSD: давление газа 40 фунт/кв.д., температура дрифтовой линии: 50 °C.

Способ AV: колонка: Waters Acquity Shield RP18 (50×2,1 мм; 1,7мкм), Температура: 25 °C, Поток: 0,5 мл мл/мин, t_0=5% B, $t_{2,0}$мин=98% B, $t_{2,7}$мин=98% B, Время после: 0,3 мин, Элюент A: 10мМ бикарбонат амммония в воде (pH=9,5), Элюент B: ацетонитрил.

Хиральная ЖХ:

Инструмент: Agilent 1260 Квадр. Насос: G1311C, дегазатор; автосамплер, ColCom, DAD: Agilent G1315D (210 нм, 220 нм, 220-320 нм).

Способ H: колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6мм, 5мкм); Колонка температура: 25 °C; поток: 1,0 мл мл/мин; изократический градиент 0,1% диэтиламина в гептане/изопропаноле 95/05.

Способ I: колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм, 5мкм); Колонка температура: 25°C; поток: 1,0 мл мл/мин; изократический градиент 0,1% диэтиламина в гептане/этаноле 80/20.

Способ L: колонка: Chiralcel OD-H (250×4,6 мм, 5мкм); Колонка температура: 25°C; поток: 1,0 мл мл/мин; изократический градиент 0,1% диэтиламина в гептане/изопропаноле 90/10.

Способ AB: колонка: Chiralpak AD-H (250×4,6мм, 5мкм); Колонка температура: 25 °C, поток: 0,8 мл мл/мин; изократический градиент 0,1% диэтиламина в гептане/этаноле 30/70.

Способ AC: колонка: Chiralpak AD-H (250×4,6мм, 5мкм); Колонка температура: 25 °C, поток: 1,0 мл мл/мин; изократический градиент 0,1% диэтиламина в гептане/этаноле 70/30.

Способ AG: колонка: Chiralpak AD-H (250×4,6мм, 5мкм); Колонка температура: 25 °C, поток: 1,0 мл мл/мин, изократический градиент гептан/изопропанол 70/30.

СФХ: Инструмент: Waters Acquity UPC^2: Waters ACQ-ccBSM Бинарный насос; Waters ACQ-CCM Менеджер Сочетания Manager; Waters ACQ-SM Менеджер образцов - Фиксированная петля; Waters ACQ-CM Менеджер Колонки - 30S; Waters ACQ-PDA Детектор с фотодиодной матрицей (210-400 нм); Waters ACQ-ISM Вспомогательный насос, Waters Acquity QDa MC Детектор (полож. 100-650).

Способ F: колонка: Phenomenex Cellulose-2 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 170 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% B, $t_{5мин}$=50% B, $t_{6мин}$=50% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ BL: колонка: Phenomenex Cellulose-2 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 170 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=10% B, $t_{5мин}$=40% B, $t_{6мин}$=40% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммоний в 2-пропаноле

Способ G: колонка: Phenomenex Amylose-1 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 170 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% B, $t_{2,5мин}$=50% B, $t_{10мин}$=50% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ W: колонка: Phenomenex Amylose-1 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 170 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% B, $t_{5мин}$=50% B, $t_{6мин}$=50% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ X: колонка: Phenomenex Amylose-1 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 170 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% B, $t_{5мин}$=30% B, $t_{6мин}$=30% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ N: колонка: Diacel Chiralpak IG-3 (3,0×150 мм, 3 мкм), Температура: 40 °C, BPR: 126 бар, Поток: 2,0 мл мл/мин, Программа насоса: 30% изократический раствор B, элюент A: CO_2, Элюент B: 0,2% аммиак в метаноле

Способ V: колонка: Phenomenex Cellulose-1 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 170 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% B, $t_{5мин}$=50% B, $t_{6мин}$=50% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ AO: колонка: Phenomenex Cellulose-1 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 170 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=2% B, $t_{5мин}$=10% B, $t_{6мин}$=10% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ BM: колонка: Phenomenex Cellulose-1 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 170 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=10% B, $t_{5мин}$=40% B, $t_{6мин}$=40% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ AA: колонка: Phenomenex Lux Cellulose 4 (3,0×150 мм, 3 мкм); Температура: 40 °C, BPR: 138 бар; Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=2% B, $t_{4мин}$=27% B, Время после: 1 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: метанол

Способ AD: колонка: Diacel Chiralpak IC (4,6×100 мм, 5 мкм); Температура: 35 °C, BPR: 170 бар; Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% B, $t_{5мин}$=50% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ AI: колонка: Diacel Chiralpak IC (4,6×100 мм, 5 мкм); Температура: 35 °C, BPR: 170 бар; Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% B, $t_{5мин}$=50% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммоний в 2-пропаноле

Способ AR: колонка: Waters Acquity UPC2 BEH (3,0×100 мм, 1,7 мкм); Температура: 35 °C, BPR: 210 бар; Поток: 1,0 мл мл/мин, Градиент: t_0=2% B, $t_{4мин}$=20% B, $t_{6мин}$=20% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ AS: колонка: Waters Acquity UPC2 BEH (3,0×100 мм, 1,7 мкм); Температура: 35 °C, BPR: 210 бар; Поток: 1,0 мл мл/мин, Градиент: t_0=2% B, $t_{4мин}$=50% B, $t_{6мин}$=50% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ AU: колонка: Waters Acquity UPC2 Torus 2-PIC (100×3,0мм 1,7мкм); Температура: 35 °C, BPR: 170 бар; Поток: 1,0 мл мл/мин, Градиент: t_0=2% B, $t_{4мин}$=50% B, $t_{6мин}$=50% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ AZ: колонка: Phenomenex iAmylose-3 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 170 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% B, $t_{5мин}$=50% B, $t_{6мин}$=50% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

Способ BZ: колонка: Phenomenex iAmylose-3 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 170 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=5% B, $t_{5мин}$=50% B, $t_{6мин}$=50% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в этаноле

Способ BE: колонка: Phenomenex Cellulose-1 (100×4,6мм, 5мкм), Температура: 35 °C, BPR: 120 бар, Поток: 2,5 мл мл/мин, Градиент: t_0=10% B, $t_{5мин}$=30% B, $t_{6мин}$=30% B, Время после: 0,5 мин; Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле

ГХМС1: Инструмент: ГХ: Agilent 6890N и МС: 5973 MSD, EI-полож., Тем. дет.: 280 °C Интервал мас: 50-550; Колонка: RXi-5MS 20m, ID 180мкм, df 0,18мкм; Средняя скорость: 50 см/с; Объем ввода: 1 мкл; Температура инжектора: 250°C; Соотношение сплита: 100/1; Газ носитель: He;

Способ A20: Начальная температура: 100 °C; Начальное время: 1,5 мин; Задержка растворителя: 1,0 мин; Скорость 75°C/мин; Конечная температура 250°C; Финальное время 3,5 мин.

Способ SC_S20: Начальная температура: 60 °C; Начальное время: 1,0 мин; Задержка растворителя: 1,3 мин; Скорость 50°C/мин; Конечная температура 250°C; Финальное время 3,5 мин.

Препаративные способы

Основная ЖХСД с обращенной фазой: Инструмент: Reveleris™ преп ЖХСД; Элюент A: 99% ацетонитрил+1% 10 мм бикарбонат амммония в воде (pH=9,0); Элюент B: 10 мм бикарбонат амммония в воде (pH=9,0). Если не указано иное, колонка: Waters XSelect CSH C18 (145×25 мм, 10µ); Поток: 40 мл мл/мин; Колонка температура: использовалась комнатная температура. В противном случае колонка: Phenomenex Gemini C18 (185×25 мм, 10µ); Поток: 40 мл мл/мин; Колонка температура: использовалась комнатная температура.

Кислотная ЖХСД с обращенной фазой: Инструмент: Reveleris™ преп ЖХСД; Колонка: Phenomenex LUNA C18(3) (150×25 мм, 10µ); Поток: 40 мл мл/мин; Колонка температура: использовалась комнатная температура; Элюент A: 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в ацетонитриле, Элюент B: 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты в воде.

Препаративная СФХ: Инструмент: Waters Prep 100 SFC UV/MS управляемая система; Waters 2998 детектор с фотодиодной матрицей (PDA); Waters Acquity QDa MC детектор; Waters 2767 Менеджер образцов. Элюент A: CO_2, Элюент B: 20 мМ аммиак в метаноле. Элюент C: 20 мМ аммоний в 2-пропаноле. Элюент D: 20 мМ аммиак в этаноле.

Способ S: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2 (250×21,2 мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% B, t=6 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ T: Колонка: Phenomenex Lux Amylose-1 (250×21мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 5% B, t=3 мин 10% B; t=8,5 мин 10% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ Y: Колонка: Phenomenex Lux Amylose-1 (250×21мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% B, t=6 мин 40% B; t=7,5 мин 40% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ Z: Колонка: Phenomenex Lux Amylose-1 (250×21мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% B, t=6 мин 50% B; t=7,5 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ AW: Колонка: Phenomenex Lux Amylose-1 (250×21мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 5% B, t=6 мин 50% B; t=7,5 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ U: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-1 (250×21,2 мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% B, t=6,5 мин 30% B, t=8 мин 30% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ AE: Колонка: Diacel Chiralpak IC для СФХ (250×20 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% B, t=6 мин 40% B, t=7,5 мин 40% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ AL: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2 (250×21,2 мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 30% B, t=6 мин 50% B; t=7,5 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ AM: Колонка: Diacel Chiralpak IC для СФХ (250×20 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 25% B, t=6 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ AN: Колонка: Diacel Chiralpak IC для СФХ (250×20 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% B, t=6 мин 50% B, t=7,5 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ AP: Колонка: Diacel Chiralpak IC для СФХ (250×20 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% C, t=6 мин 50% C, t=7,5 мин 50% C; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ AT: Колонка: Waters Torus 2-PIC 130A OBD (250×19 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% B, t=4 мин 50% B, t=7 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ BA: Колонка: Diacel Chiralpak IC для СФХ (250×20 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 50% B, t=6 мин 50% B, t=7,5 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ BD: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-1 (250×21,2 мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% B, t=6,5 мин 40% B, t=8 мин 40% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ BG: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2 (250×21,2 мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 20% B, t=6 мин 30% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ BH: Колонка: Waters Torus 2-PIC 130A OBD (250×19 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 5% B, t=4 мин 30% B, t=7 мин 30% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ BK: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2 (250×21,2 мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% C, t=6 мин 40% C; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ BN: Колонка: Diacel Chiralpak IC для СФХ (250×20 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 35% B, t=6 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ BO: Колонка: Phenomenex Lux Amylose-1 (250×21мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 50% B, t=4 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ BP: Колонка: Diacel Chiralpak IC для СФХ (250×20 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 20% B, t=3,5 мин 30% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ BQ: Колонка: Phenomenex Lux iAmylose-3 (250×21 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% B, t=5 мин 50% B, t=7 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ BR: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-1 (250×21,2 мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 10% B, t=6,5 мин 50% B, t=8 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ BS: Колонка: Waters Viridis BEH Prep OBD (250×19 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 2% B, t=5 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций на основе PDA TIC.

Способ BT: Колонка: Phenomenex Lux Cellulose-2 (250×21,2 мм, 5мкм); Колонка температура: 35 °C; поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 5% B, t=6 мин 50% B; Детекция: PDA (210-400 нм) / TIC.

Способ BW: Колонка: Waters Viridis BEH Prep OBD (250×19 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Изократический способ: 10% B for 8 мин; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций на основе PDA TIC.

Способ BX: Колонка: Phenomenex Lux iAmylose-3 (250×21 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 5% C, t=5 мин 50% C, t=7 мин 50% C; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Способ BY: Колонка: Phenomenex Lux iAmylose-3 (250×21 мм, 5 мкм); Колонка температура: 35 °C; Поток: 70 мл мл/мин; ABPR: 120 бар; Линейный градиент: t=0 мин 5% D, t=5 мин 50% D, t=7 мин 50% D; Детекция: PDA (210-400 нм); Сбор фракций: PDA TIC.

Препаративная Хиральная ВЭЖХ: Инструмент: Shimadzu LC8-A препаративные насосы, Shimadzu SCL-10Avp системный контролер, Shimadzu SPD-10Avp УФ-вид детектор; Сборщик фракций: Gilson 215 Liquid Handler.

Способ AF: Колонка: Diacel Chiralpak AD-H, 20×250 мм, 5мкм, Поток: 18 мл мл/мин, изократический гептан/изопропанол. время: 60 мин, Элюент A: 70%, Элюент B: 30%.

Способ AJ: Колонка: Diacel Chiralpak AD-H, 20×250 мм, 5мкм, Поток: 18 мл мл/мин, изократический раствор 0,1% диэтиламина в гептане/этаноле. время: 60 мин, Элюент A: 30%, Элюент B: 70%.

Способ AY: Колонка: Diacel Chiralcel OD, 20×250 мм, 10мкм, Поток: 18 мл мл/мин, изократический гептан/этанол. время: 60 мин, Элюент A: 90%, Элюент B: 10%.

Препаративная ЖХМС: Инструмент: Agilent Technologies 1290 препаративная ЖХ; Тип инструмента МС: Agilent Technologies G6130B Quadrupole; Детекция: DAD (220-320 нм); MSD (ЭСИ пол/отр) диапазон мас: 100-800; сбор фракций на основе МС и/или DAD.

Способ M: колонка: Xbridge Amide (150×19мм, 5μ); поток: 25 мл мл/мин; Колонка температура: использовалась комнатная температура; Элюент A: 100% ацетонитрил; Элюент B: 10мм бикарбонат амммония в воде (pH=9,0).

Препаративная ЖХМС: Agilent Technologies G6130B Quadrupole; Тип инструмента ВЭЖХ: Agilent Technologies 1200 препаративная ЖХ; Детекция: DAD (220-320 нм); Детекция: MSD (ЭСИ пол/отр) диапазон мас: 100-1000; Сбор фракций на основе MS и DAD.

Способ AX: колонка: Xbridge Amide (150×19мм, 5μ); поток: 25 мл мл/мин; Колонка температура: использовалась комнатная температура; Элюент A: 100% ацетонитрил; Элюент B: 10мМ бикарбонат амммония в воде (pH=9,0). линейный градиент: t=0 мин 2% A, t=2,5 мин 2% A, t=11 мин 30% A, t=13 мин 100% A, t=17 мин 100% A.

Способ BC: колонка: Waters XSelect CSH (C18, 100×30мм, 10μ); Поток: 25 мл мл/мин; Колонка температура: КТ; Элюент A: 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле; Элюент B: 0,1% муравьиной кислоты в воде; линейный градиент: t=0 мин 2% A, t=2 мин 2% A, t=8,5 мин 30% A, t=10 мин 100% A, t=13 мин 100% A.

Способ BU: колонка: Waters XBridge Shield (C18, 150×19мм, 5μ); Поток: 25 мл мл/мин; Колонка температура: КТ; Элюент A: 10мм бикарбонат амммония в воде pH=9,5; Элюент B: 100% ацетонитрил; линейный градиент: t=0 мин 20% B, t=2,5 мин 20% B, t=11 мин 60% B, t=13 мин 100% B, t=17 мин 100% B.

Препаративная ЖХМС: Agilent Technologies G6120AA Quadrupole; Тип инструмента ВЭЖХ: Agilent Technologies 1200 препаративная ЖХ; Детекция: DAD (220-320 нм); Детекция: MSD (ЭСИ пол/отр) диапазон мас: 100-1000; Сбор фракций на основе MS и DAD.

Способ BF: колонка: Waters XSelect CSH (C18, 100×30мм, 10мкм); Поток: 55 мл мл/мин; Колонка температура: КТ; Элюент A: 100% ацетонитрил; Элюент B: 0,1%

муравьиной кислоты в воде; линейный градиент: t=0 мин 30% A, t=2 мин 30% A, t=8,5 мин 70% A, t=10 мин 100% A, t=13 мин 100% A.

Препаративная ЖХМС: Тип инструмента MC: ACQ-SQD2; Тип инструмента ВЭЖХ: Waters Modular Preparative HPLC System. Детекция: DAD (220-320 нм); Детекция: MSD (ЭСИ пол/отр) диапазон мас: 100-800; Сбор фракций на основе MS и DAD.

Способ BJ: колонка: Waters XSelect (C18, 100×30мм, 10мкм); поток: 55 мл мл/мин; Колонка температура: КТ; Элюент A: 10мм бикарбонат амммония в воде pH=9,5, элюент B: 100% ацетонитрил; линейный градиент: t=0 мин 5% B, t=2,5 мин 5% B, t=4 мин 20% B, t=13 мин 60% B, t=14,5 100% B, t=17 мин 100% B.

^{1} H-ЯМР:

Спектры ^{1} H-ЯМР с частотой 400 МГц записывали на ЯМР-спектрометре Bruker Avance-400 ultrashield с использованием $CDCl_3$ или ДМСО- *d* 6 в качестве растворителя и выражали в м.д. с использованием ТМС (0,00 м.д.) в качестве внутреннего стандарта.

Спектры ^{1}H-ЯМР на частоте 300 МГц были записаны на приборе Varian VNMRS: Магнит 7,05 Тесла от Oxford Instruments. Химические сдвиги обозначены в δ (м.д.) и относятся к остаточному протонному растворителю.

Все эксперименты CP Analytical-SFC проводились на SFC Method Station (Thar, Waters), температура колонки: 40 °C, подвижная фаза: CO_2/метанол (или этанол, или изопропанол), содержащий 0,2% MA (MA=7M аммиак в метаноле) Поток: 4,0 мл мл/мин, противодавление: 120 бар, длина волны обнаружения: 214 нм;

Все эксперименты CP аналитической-хиральной HPLC проводились на Agilent-1200 (Agilent), температура колонки: 40 °C, подвижная фаза: н-гексан (0,1% ДЭА)/этанол (0,1% ДЭА). Скорость потока: 1,0 мл мл/мин, длина волны обнаружения: 214 нм и 254 нм.

Препаративные способы:

Все эксперименты CP Препаративной-СФХ проводились на SFC-80 (Thar, Waters), температура колонки: 35 °C, подвижная фаза: CO_2/метанол (или этанол, или изопропанол), содержащий 0,2% MA (MA=7M аммиак в метаноле). Скорость потока: 80 г/мин, противодавление: 100 бар, длина волны обнаружения: 214 нм.

Все эксперименты по препаративной хиральной ВЭЖХ с CP проводили на Gilson-281 (Gilson), температура колонки: 40 °C, подвижная фаза: н-гексан (0,1% ДЭА)/этанол (0,1% ДЭА). Скорость потока: 50 мл мл/мин, длина волны обнаружения: 214 нм.

ЖХМС эксперименты:

Все эксперименты с CP ЖХМС проводились на Agilent 1200 с температурой колонки 40 °C, мониторингом УФ-поглощения при 214 нм и сканированием в диапазоне масс от 100 до 1000. Индивидуальные условия немного различаются, как описано в приведенных ниже способах:

ЖХМС КО Способ A: Колонка: ZORBAX SB-C18 3,0*50мм, 3,5мкм; Подвижная фаза: A: Вода (0,1%ТФК), B: ACN (0,1%ТФК); Градиент: 5% B увеличить до 95% B в течение 1,3 мин, остановить на 3 мин. Скорость потока: 1,8 мл мл/мин

ЖХМС КО Способ B: Колонка: XBridge C18 50*4,6 мм, 3,5мкм; Подвижная фаза: A: Вода (0,1%ТФК), B: ACN (0,1%ТФК); Градиент: 5% B увеличить до 95% B в течение 1,2 мин, остановить на 3мин. Скорость потока: 2,0 мл мл/мин

ЖХМС КО Способ C: Колонка: XBridge SB-C18 3,0*50мм, 3,5мкм; Подвижная фаза: A: Вода (10 мм NH_4HCO_3), B: ACN; Градиент: 5% B увеличить до 95% B в течение 1,2 мин. Скорость потока: 2,0 мл мл/мин;

ЖХМС КО Способ C1: Колонка: XBridge SB-C18 3,0*50мм, 3,5мкм; Подвижная фаза: A: Вода (10 мм NH_4HCO_3), B: ACN; Градиент: 5% B увеличить до 95% B в течение 1,4 мин. Скорость потока: 2,0 мл мл/мин;

ЖХМС КО Способ C2: Колонка: SunFire-C18 4,6*50мм, 3,5мкм; Подвижная фаза: A: Вода (10 мм NH_4HCO_3), B: ACN; Градиент: 5% B увеличить до 95% B в течение 1,4 мин. Скорость потока: 2,0 мл мл/мин;

ЖХМС КО Способ D: Колонка: SunFire-C18 3,0*50мм, 3,5мкм; Подвижная фаза: A: Вода (0,01%ТФК), B: ACN (0,01%ТФК); Градиент: 5% B увеличить до 95% B в течение 1,3 мин, остановить на 3 мин. Скорость потока: 2,0 мл мл/мин;

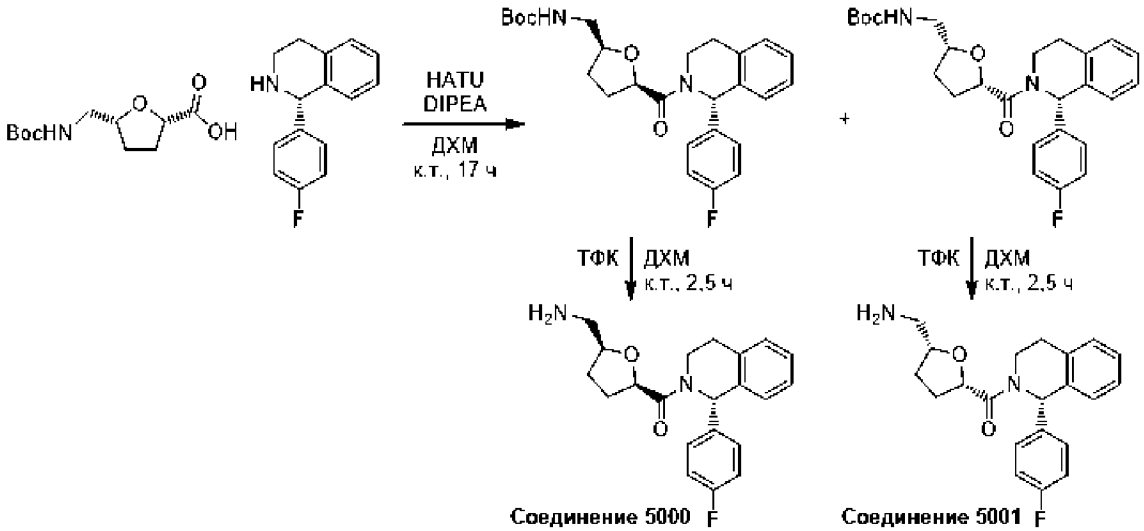
ЖХМС КО Способ E: Колонка: XBridge SB-C18 3,0*50мм, 3,5мкм; Подвижная фаза: A: Вода (0,1%ТФК), B: ACN (0,1%ТФК); Градиент: 5% B увеличить до 95% B в течение 1,8 мин, остановить на 3 мин. Скорость потока: 1,8 мл мл/мин;

ЖХМС КО Способ F: Колонка: XBridge C18 4,6*50 мм, 3,5мкм; Подвижная фаза: A: Вода (0,1%ТФК), B: ACN (0,1%ТФК); Градиент: 5% B увеличить до 95% B в течение 1,7 мин, остановить на 3мин. Скорость потока: 1,8 мл мл/мин

Экспериментальные методики

ПРИМЕР 1

Синтез ((2*R*,5*S*)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5000) и ((2*S*,5*R*)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5001)



Синтез трет-бутил (((2S,5R)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамата и трет-бутил (((2R,5S)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамата.

Начиная с *цис*-5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (97,4 мг, 0,397 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (98,6 мг, 0,434 ммоль), трет-бутил (((2*S*,5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамат (51 мг, 28%) в виде первого элюирующегося изомера и трет-бутил (((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамат в виде второго элюирующегося изомера получали согласно способу описанному для (*S* и *R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (см. **Соединение 5004**), дополнительное кислотное выделение (водн. HCl (1 М)/дихлорометан), и очистка с помощью хиральной СФХ (способ S). Абсолютная конфигурация *цис* -тетрагидропиран-2-карбоксамидных центров была задана произвольно.

Первый элюирующийся изомер: СФХ: ВУ=2,89 мин. $(M+Na)^+$=472 (способ F). Синтез ((2R,5S)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5000**).

Начиная с трет-бутил (((2*S*,5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамата (51 мг, 0,112 ммоль), ((2*R*,5*S*)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5000**) получали согласно способу описанному для **Соединения 5008** после основного выделения (насыщенный водный $NaHCO_3$/дихлорометан экстракция) и лиофилизация из ацетонитрила и воды (1:1).

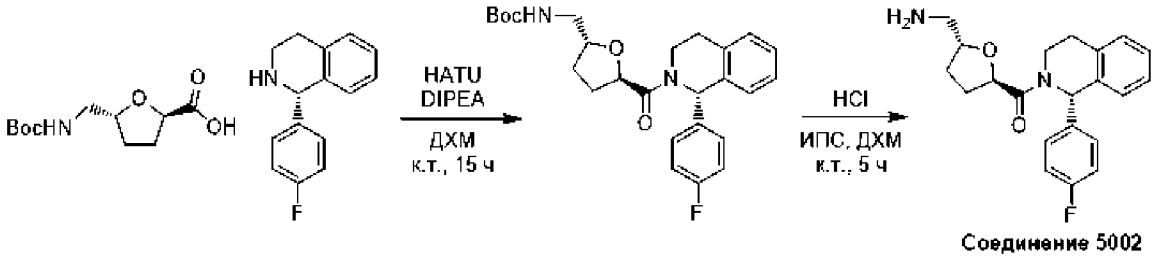
ЖХМС: 98%, ВУ=1,06 мин. $(M+H)^+$=355 (способ P). Синтез ((2S,5R)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5001**).

Начиная с трет-бутил (((2*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамата (35 мг, 0,077 ммоль), ((2*S*,5*R*)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5001**) получали согласно способу описанному для **Соединения 5008** после основного выделения (насыщенный водный $NaHCO_3$/дихлорометан экстракция) и лиофилизация из ацетонитрила и воды (1:1).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,07 мин. $(M+H)^+$=355 (способ P).

ПРИМЕР 2

Синтез ((2*R*,5*R*)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5002)



Соединение 5002

Синтез трет-бутил (((2R,5R)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамата.

Начиная с (2*R*,5*R*)-5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (получали согласно способу описанному в: *Tempahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3569 и *J. Org. Chem.*, **2010**, *65*, 6441; 0,11 г, 0,44 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (0,11 г, 0,48 ммоль), трет-бутил (((2*R*,5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамат получали согласно способу описанному для (*S* и *R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (см. **Соединение 5004**).

ЖХМС: 84%, ВУ=2,31 мин., $(M+H)^+$=455 (способ K).

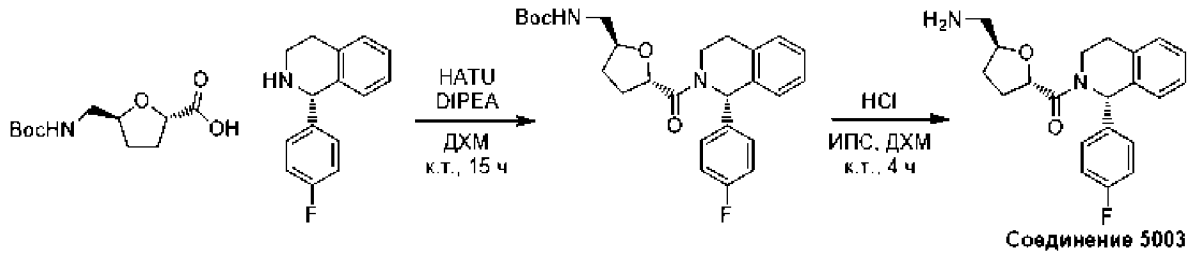
Синтез ((2R,5R)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5002)**.

HCl (6 M в 2-пропаноле, 0,25 мл, 1,5 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (((2*R*,5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамата (53 мг, 0,12 ммоль) в 2-пропаноле (1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания реакционной смеси в течение 6 ч, дополнительно добавляли HCl (6 M в 2-пропаноле, 0,25 мл, 1,5 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 72 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водным раствором K_2CO_3 (2 M, 10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл). Объединенный органический слой сушили в течение Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм) (продукт выделяли с помощью экстракции дихлорметаном из подщелоченных (водный насыщенный $NaHCO_3$) фракций) и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1)). ((2*R*,5*R*)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5002)**.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,05 мин., $(M+H)^+$=355 (способ P).

ПРИМЕР 3

Синтез ((2*S*,5*S*)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5003)



Синтез трет-бутил (((2S,5S)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамата.

Начиная с (2*S*,5*S*)-5-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (получали согласно способу описанному в: *Tempahedron Lett.*, **2014**, *55*, 3569, используя (*R, R*)-salenCo(II) как катализатор и *J. Org. Chem.*, **2010**, *65*, 6441; 0,13 г, 0,54 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (0,14 г, 0,59 ммоль), трет-бутил (((2*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамат получали согласно способу описанному для (*S* и *R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-он (см. **Соединение 5004)**.

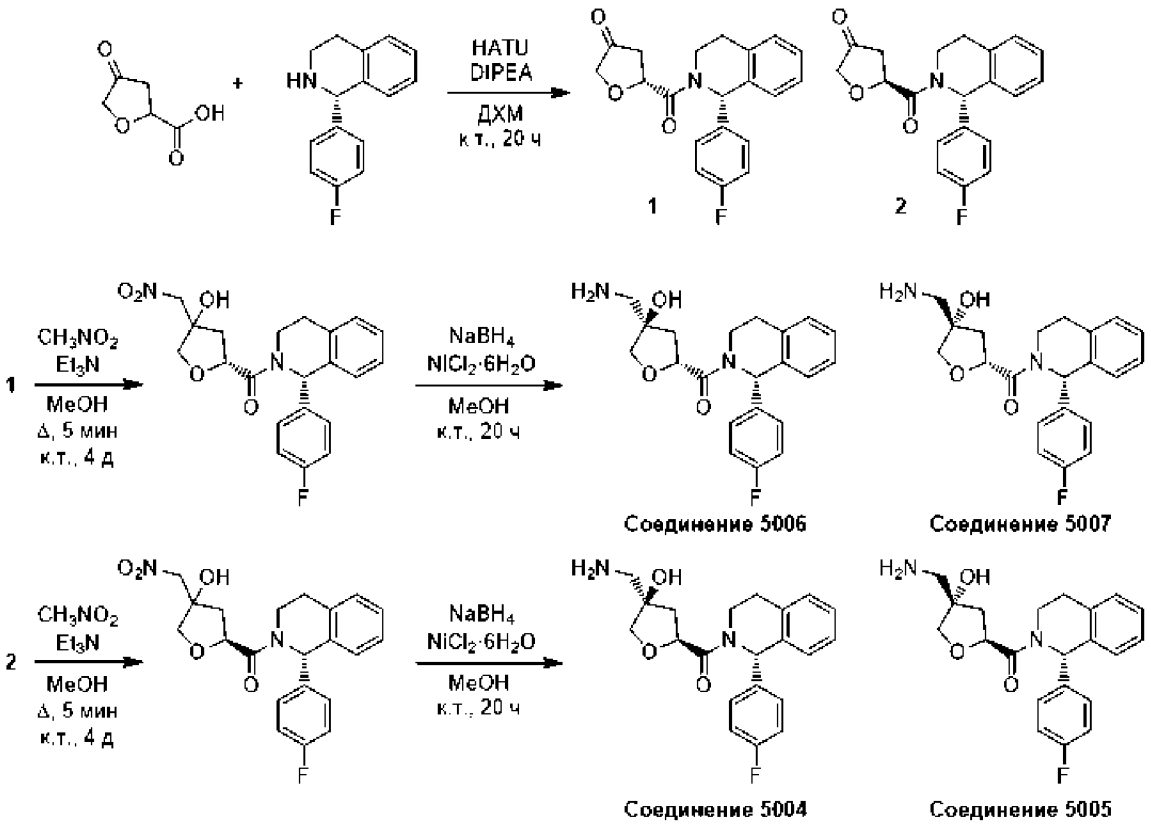
ЖХМС: 81%, ВУ=2,30 мин., $(M+H)^+$=455 (способ K). Синтез ((2S,5S)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5003)**.

Начиная с трет-бутил (((2*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-2-ил)метил)карбамата (66 мг, 0,15 ммоль), ((2*S*,5*S*)-5-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5003**) получали согласно способу описанному для **Соединения 5002** и очищали с помощью 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм) (продукт выделяли с помощью экстракции дихлорметаном из подщелоченных (водный насыщенный $NaHCO_3$) фракций) и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1)).

ЖХМС: 98%, ВУ=1,04 мин., $(M+H)^+$=355 (способ P).

ПРИМЕР 4

Синтез ((2*S*,4*R*)-4-(аминометил)-4-гидроситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5004), ((2*S*,4*S*)-4-(аминометил)-4-гидроситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5005), ((2*R*,4*S*)-4-(аминометил)-4-гидроситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5006), и ((2*R*,4*R*)-4-(аминометил)-4-гидроситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5007)



Синтез (R)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2H)-она и (S)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2H)-она.

N, N-диизопропилэтиламин (3,83 мл, 22,0 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиниум 3-оксид гексафторфосфат (HATU, 3,54 г, 9,3 ммоль) добавляли в раствор 4-оксотетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (1,1 г, 8,46 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (1,92 г, 8,46 ммоль) в дихлорметане(40 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч, реакционную смесь промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (3×50 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 30% этилацетата в гептане) получая (*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-он в виде первого элюирующегося изомера и (*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-он в виде второго элюирующегося изомера. Абсолютная конфигурация тетрагидропиран-2-карбоксамидного центра была определена с помощью рентгеноструктурного анализа.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 95%, ВУ=2,04 мин., $(M+H)^+$=340 (способ K).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС 95%, ВУ=2,03 мин., $(M+H)^+$=340 (способ K).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S)-4-гидрокси-4-(нитрометил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона.

Смесь (*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (0,22 г, 0,65 ммоль), нитрометана (300 мг, 4,91 ммоль) и триэтиламина (2,6 мл, 19 ммоль) в метаноле (3 мл) кипятили при перемешивании в течение 5 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении (при 60 °C) и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*)-4-гидрокси-4-(нитрометил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона, который использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС: 44:54 смесь изомеров при ВУ=2,00 мин. и 2,04 мин., $(M+H)^+$=401 (способ K).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R)-4-гидрокси-4-(нитрометил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона.

Начиная с (*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (0,20 г, 0,59 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*)-4-гидрокси-4-(нитрометил)тетрагидрофуран-2-ил)метанон получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*)-4-гидрокси-4-(нитрометил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (vide supra) и использовали напрямую без дополнительной очистки.

ЖХМС: 48:51 смесь изомеров при ВУ=2,02 мин. и 2,05 мин., $(M+H)^+$=401 (способ K).

Синтез ((2S,4S)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5005**) и ((2S,4R)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5004)**.

$NaBH_4$ (0,13 г, 3,5 ммоль) добавляли порциями в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*)-4-гидрокси-4-(нитрометил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (70 мг, 0,17 ммоль) и $NiCl_2 \cdot 6H_2O$ (21 мг, 0,087 ммоль) в метаноле (15 мл) при комнатной температуре, что приводило к началу активной экзотермической реакции. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч, насыщенный водный $NaHCO_3$ (25 мл) добавляли и перемешивание продолжали в течение мин. Этилацетат (50 мл) добавляли и смесь активно перемешивали. Насыщенный водный раствор хлорида натрия (20 мл) добавляли и смесь активно перемешивали. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной хиральной СФХ (способ Z) и фракции, содержащие продукт, лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((2*S*,4*S*)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5005**) в виде первого элюирующегося изомера и ((2*S*,4*R*)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-

дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5004**) в виде второго элюирующегося изомера. Абсолютная конфигурация тетрагидропиран-2-карбоксамидного центра была определена с помощью рентгеноструктурного анализа и тетрагидропиран-4-гидроксиаминометильным центрам была присвоена произвольная конфигурация.

Соединение 5005: ЖХМС: 98%, ВУ=2,54 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AK). СФХ: 100%, ВУ=4,16 мин., $(M+H)^+$=371 (способ W).

Соединение 5004: ЖХМС: 95%, ВУ=2,50 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AK). СФХ: д. и.=96,5%, ВУ=4,90 мин., $(M+H)^+$=371 (способ W). *Синтез ((2R,4R)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5007**) и ((2R,4S)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5006**).*

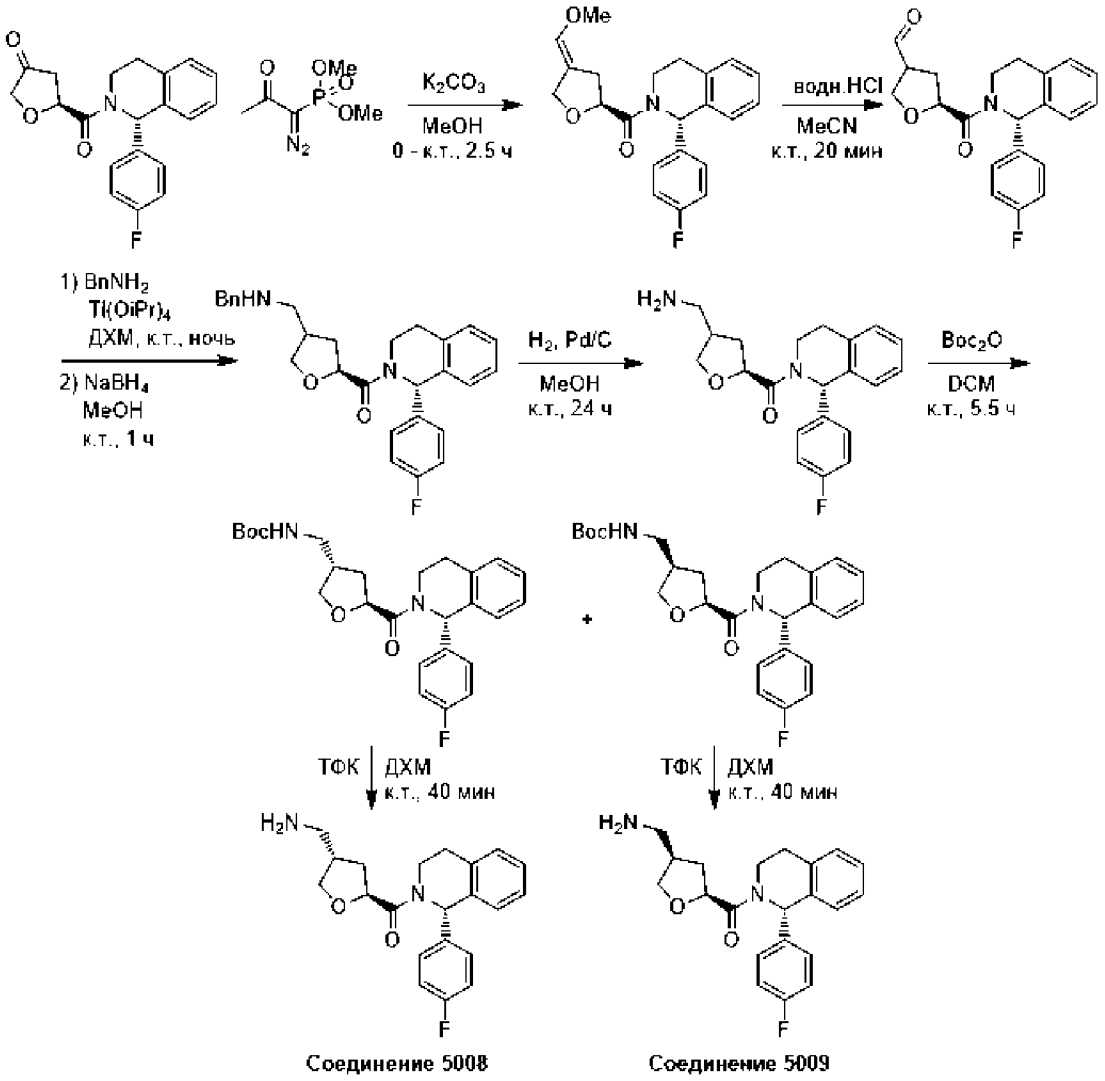
Начиная с ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*)-4-гидрокси-4-(нитрометил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (130 мг, 0,325 ммоль), ((2*R*,4*R*)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5007**) в виде первого элюирующегося изомера и ((2*R*,4*S*)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5006**) в виде второго элюирующегося изомера получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*S* и 2*S*,4*R*)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (vide supra) и очищали с помощью препаративной хиральной СФХ (способ AN). Абсолютная конфигурация была определена с помощью **рентгеноструктурного анализа**.

Соединение 5007: ЖХМС: 97%, ВУ=2,49 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AK). СФХ: 100%, ВУ=3,72 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AD).

Соединение 5006: ЖХМС: 99%, ВУ=2,53 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AK). СФХ: д. и.=97,5%, ВУ=4,16 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AD).

ПРИМЕР 5

Синтез ((2*S*,4*S*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5008) и ((2*S*,4*R*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5009)



Синтез *((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((S)-4-(метоксиметилен)тетрагидрофуран-2-ил)метанона.*

При 0 °C, диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфонат (0,5 г, 2,6 ммоль) и K_2CO_3 (512 мг, 3,7 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (см. Соединение **5004**, 300 мг, 0,88 ммоль) в метаноле (8 мл). Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры. После 2,5 ч, смесь разбавляли водой (15 мл) и этилацетатом (50 мл) и водную фазу насыщали NaCl. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-4-(метоксиметилен)тетрагидрофуран-2-ил)метанон

ЖХМС: ВУ=2,20 мин., $(M+H)^+$=368 (способ K).

Синтез (5S)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбальдегид.

Водн. HCl (2,0 М, 2,5 мл, 5,0 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-4-(метоксиметилен)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (325 мг, 0,884 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). После 20 мин, реакционную смесь разбавляли

водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха при пониженном давлении получая (5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбальдегид, который использовали напрямую в следующей стадии.

ЖХМС: ВУ=2,00 мин, $(M+H)^+$=354 (способ K).

Синтез *((2S)-4-((бензиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон*.

Бензиламин (1,0 г, 9,3 ммоль), затем титан(IV) изопропоксид (1,0 мл, 3,5 ммоль) добавляли в раствор неочищенного (5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбальдегида (0,884 ммоль) в дихлорметане(3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем упаривали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (30 мл) и $NaBH_4$ (981 мг, 25,9 ммоль) добавляли порциями. Смесь перемешивали в течение 1 ч перед тем как водный NaOH (0,1 М, 25 мл) добавляли и смесь экстрагировали метил трет-бутиловым эфиром (3×50 мл). Объединенный органические слои концентрировали при пониженном давлении (при 60 °C) и остаток коупаривали с этанолом (2×20 мл) получая ((2*S*)-4-((бензиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон, который использовали напрямую в следующей стадии.

ЖХМС: ВУ=2,14 мин., $(M+H)^+$=445 (способ K).

Синтез ((2S)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Палладий (10% на активированном угле, 200 мг, 0,188 ммоль) добавляли в раствор ((2*S*)-4-((бензиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (380 мг, 0,855 ммоль) в метаноле (40 мл). Смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч затем продували азотом, фильтровали через, и промывали метанолом (2×40 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении (при 65 °C). Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 25% метанол в дихлорометане) получая ((2*S*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 100%, ВУ=1,78 мин., $(M+H)^+$=355 (способ K).

Синтез трет-бутил (((3R,5S)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамата и трет-бутил (((3S,5S)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамата.

Ди-трет-бутил дикарбонат (93 мг, 0,426 ммоль) добавляли в раствор ((2*S*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (134 мг, 0,378 ммоль) в дихлорметане(3 мл). После 5,5 ч, реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью

колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10 до 50% этилацетата в гептане) и препаративной хиральной СФХ (способ AP) получая трет-бутил (((3*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамат в виде первого элюирующегося изомера и трет-бутил (((3*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамат в виде второго элюирующегося изомера. Абсолютная тетрагидропиран-аминометильного центра была задана произвольно.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 97%, ВУ=2,13 мин., $(M+Na)^+$=477 (способ A). СФХ: д. и.=100%, ВУ=3,66 мин., $(M+Na)^+$=477 (способ AI).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 97%, ВУ=2,12 мин., $(M+H)^+$=455 (способ A). СФХ: д. и.=97%, ВУ=3,98 мин., $(M+H)^+$=455 (способ AI).

((2S,4S)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон (**Соединение 5008**).

Трифторуксусную кислоту (0,1 мл) добавляли в раствор трет-бутил (((3*R*,5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамата (22,3 мг, 0,049 ммоль) в дихлорметане(2,0 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4,5 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, обессоливали с помощью (SCX-2 (1 г) ионно-обменной хроматографии), и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1). ((2*R*,4*R*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон. Абсолютная тетрагидропиран-аминометильного центра была задана произвольно.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,54 мин., $(M+H)^+$=355 (способ AK).

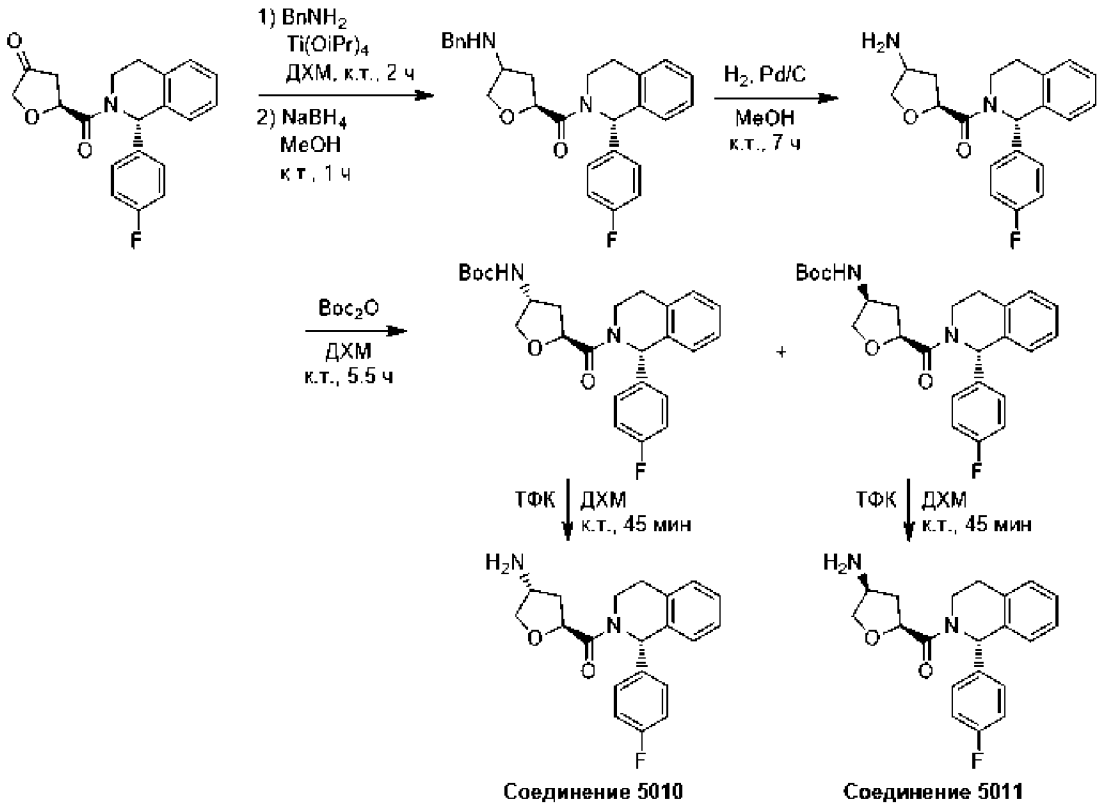
((2S,4R)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5009)**.

Начиная с трет-бутил (((3*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)метил)карбамата (18,6 мг, 0,041 ммоль), ((2*S*,4*R*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5009**) получали согласно способу описанному для **Соединения 5008**, обессоливали (SCX-2 (1 г) с помощью ионно-обменной хроматографии), и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1). Абсолютная тетрагидропиран-аминометильного центра была задана произвольно.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,54 мин., $(M+H)^+$=355 (способ AK).

ПРИМЕР 6

Синтез ((2*S*,4*R*)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5010) и ((2*S*,4*S*)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5011)



Синтез ((2S)-4-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Начиная с (*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (см. **Соединение 5004**, 290 мг, 0,855 ммоль), ((2*S*)-4-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (368 мг) получали согласно способу описанному для ((2*S*)-4-((бензиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **Соединение 5008**). Использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС: 63%, ВУ=2,22 мин., $(M+H)^+$=431 (способ K).

Синтез ((2S)-4-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Начиная с ((2*S*)-4-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (368 мг, 0,855 ммоль), ((2*S*)-4-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон получали согласно способу описанному для ((2*S*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. Соединение **5008**). и использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС: 81%, ВУ=1,79 мин., $(M+H)^+$=341 (способ K).

Синтез трет-бутил ((3R,5S)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата и трет-бутил ((3S,5S)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата.

Ди-трет-бутил дикарбонат (131 мг, 0,600 ммоль) добавляли к суспензии ((2*S*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (178 мг, 0,523 ммоль) в дихлорметане(5 мл). После 5,5 ч, реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (10 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$(2 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10 до 50% этилацетата в гептане) и препаративной хиральной СФХ (способ S) получая трет-бутил ((3*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамат в виде первого элюирующегося изомера и трет-бутил ((3*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамат в виде второго элюирующегося изомера. Абсолютная тетрагидропиран-аминового центра была задана произвольно.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 98%, ВУ=2,17 мин., $(M+Na)^+$=463 (способ A). СФХ: д. и.=100%, ВУ=2,64 мин., $(M+Na)^+$=463 (способ F).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 98%, ВУ=2,12 мин., $(M+H)^+$=441 (способ A). СФХ: д. и.=98%, ВУ=3,14 мин., $(M+H)^+$=441 (способ F).

Синтез ((2S,4R)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5010**).

Начиная с трет-бутил ((3*R*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата (6,4 мг, 0,0145 ммоль), ((2*S*,4*R*)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5010**) получали согласно способу описанному для **Соединение 5008**, обессоливали (SCX-2 (1 г) с помощью ионно-обменной хроматографии), и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1). Абсолютная тетрагидропиран-аминового центра была задана произвольно.

ЖХМС: 98%, ВУ=2,50 мин., $(M+H)^+$=341 (способ AK).

Синтез ((2S,4S)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5011**).

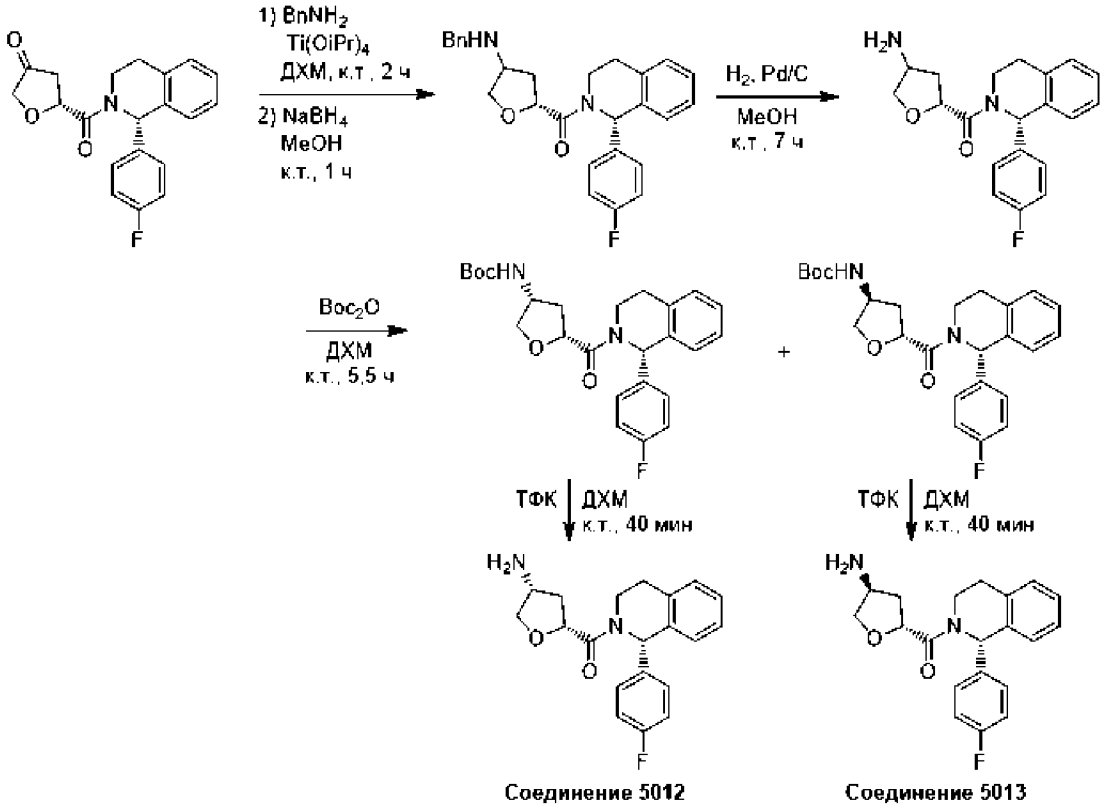
Начиная с трет-бутил ((3*S*,5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата (55,7 мг, 0,126 ммоль), ((2*S*,4*S*)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5011**) получали согласно способу описанному для **Соединение 5008**, обессоливали (SCX-2 (1 г) с помощью ионно-обменной хроматографии), и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1). Абсолютная тетрагидропиран-аминового центра была задана произвольно.

ЖХМС: 100%, ВУ=2,54 мин., $(M+H)^+$=341 (способ AK).

ПРИМЕР 7

Синтез ((2*R*,4*R*)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5012) и ((2*R*,4*S*)-4-

аминотетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5013)



Синтез ((2R)-4-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Начиная с (*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (см. **Соединение 5005**, 290 мг, 0,855 ммоль), ((2*R*)-4-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон получали согласно способу описанному для ((2*S*)-4-((бензиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **Соединение 5008**) и использовали напрямую без дополнительной очистки.

ЖХМС: 64%, ВУ=2,24 мин., $(M+H)^+$=431 (способ K).

Синтез ((2R)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Начиная с ((2*R*)-4-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (368 мг, 0,855 ммоль), ((2*R*)-4-(бензиламино)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон получали согласно способу описанному для ((2*S*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **Соединение 5008**) и использовали напрямую без дополнительной очистки.

ЖХМС: 83%, ВУ=1,80 мин., $(M+H)^+$=341 (способ K).

Синтез трет-бутил ((3S,5R)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата и трет-бутил ((3R,5R)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата.

Ди-трет-бутил дикарбонат (194 мг, 0,889 ммоль) добавляли к суспензии ((2*R*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (270 мг, 0,793 ммоль) в дихлорметане(5 мл). После 5,5 ч, реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (10 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (2 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10 до 50% этилацетата в гептане) и препаративной хиральной СФХ (способ AN) получая трет-бутил ((3*S*,5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамат в виде первого элюирующегося изомера и трет-бутил ((3*R*,5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамат в виде второго элюирующегося изомера. Абсолютная тетрагидропиран-аминового центра была задана произвольно.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 91%, ВУ=2,17 мин., $(M+Na)^+$=463 (способ A). СФХ: д. и.=100%, ВУ=2,66 мин., $(M+a)^+$=463 (способ AD).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 98%, ВУ=2,12 мин., $(M+H)^+$=441 (способ A). СФХ: д. и.=96,5%, ВУ=3,30 мин., $(M+H)^+$=441 (способ AD).

Синтез ((2R,4R)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5012**).

Начиная с трет-бутил ((3*R*,5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата (15,0 мг, 0,0341 ммоль), ((2*R*,4*R*)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5012**) получали согласно способу описанному для **Соединение 5008**, обессоливали (SCX-2 (1 г) с помощью ионно-обменной хроматографии), и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1). Абсолютная тетрагидропиран-аминового центра была задана произвольно.

ЖХМС: 97%, ВУ=2,50 мин., $(M+H)^+$=341 (способ AK).

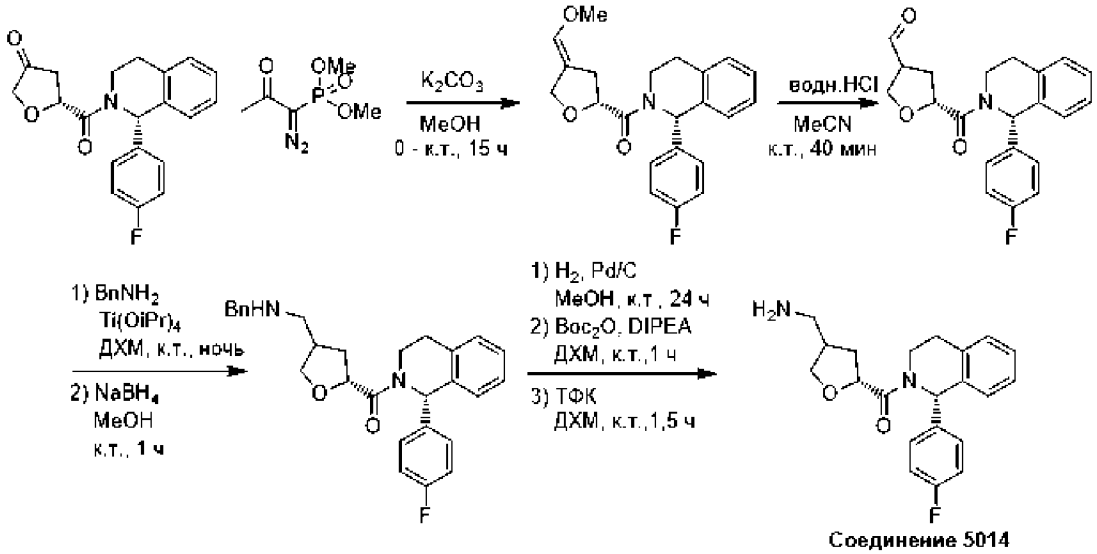
Синтез ((2R,4S)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5013**).

Начиная с трет-бутил ((3*S*,5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-ил)карбамата (91,0 мг, 0,207 ммоль), ((2*R*,4*S*)-4-аминотетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5013**) получали согласно способу описанному для **Соединение 5008**, обессоливали (SCX-2 (1 г) с помощью ионно-обменной хроматографии), и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1). Абсолютная тетрагидропиран-аминового центра была задана произвольно.

ЖХМС: 100%, ВУ=2,55 мин., $(M+H)^+$=341 (способ AK).

ПРИМЕР 8

Синтез ((2*R*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5014)



Соединение 5014

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-4-(метоксиметилен)тетрагидрофуран-2-ил)метанона.

Начиная с диметил (1-диазо-2-оксопропил)фосфоната (270 мг, 1,41 ммоль) и (*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (см. **Соединение 5005**, 40 мг, 0,12 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-4-(метоксиметилен)тетрагидрофуран-2-ил)метанон получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-4-(метоксиметилен)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (см. **Соединение 5008**).

ЖХМС: E/Z смесь, ВУ=2,20 и 2,22 мин., $(M+H)^+$=368 (способ K).

Синтез (5R)-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбальдегида.

Начиная с ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-4-(метоксиметилен)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (40 мг, 0,11 ммоль), (5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбальдегид получали согласно способу описанному для (5*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбальдегида (см. **Соединение 5008**). Использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЖХМС: ВУ=2,02 мин, $(M+H)^+$=354 (способ K).

Синтез ((2R)-4-((бензиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Начиная с неочищенного (5*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбальдегида (0,11 ммоль), ((2*R*)-4-((бензиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон получали согласно способу описанному для ((2*S*)-4-((бензиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-

дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **Соединение 5008**). Использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЖХМС: ВУ=2,17 мин., $(M+H)^+$=445 (способ K).

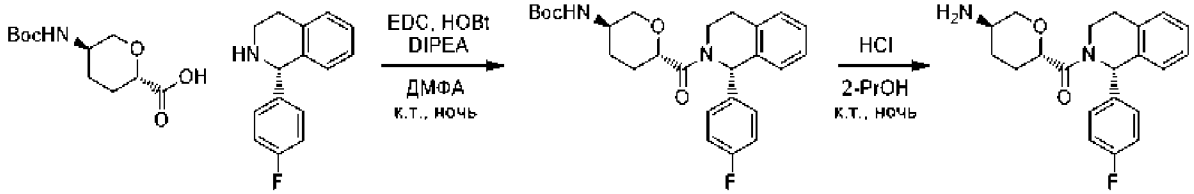
Синтез ((2R)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Начиная с ((2*R*)-4-((бензиламино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (50 мг, 0,11 ммоль), ((2*R*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5014**) получали согласно способу описанному для ((2*S*)-4-(аминометил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **Соединение 5008**) и очищали в виде Boc-защищенного производного (ди-трет-бутил дикарбонат (18,3 мг, 0,084 ммоль), *N, N*-диизопропилэтиламин (0,080 мл, 0,458 ммоль) в дихлорметане(3 мл), 1 день; колоночная флэш-хроматография (силикагель, 10 до 70% этилацетата в гептане)) и удаляли защитную группу(трифторуксусная кислота (0,5 мл), дихлорометан (2 мл), 1,5 ч; SCX-2 (1 г))затем лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1).

ЖХМС: 95%, ВУ=1,02 мин., $(M+H)^+$=355 (способ P).

ПРИМЕР 9

Синтез ((2*S*,5R)-5-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5015)



Соединение 5015

Синтез трет-бутил ((3R,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Начиная с (2*S*,5*R*)-5-{[(трет-бутокси)карбонил]амино}оксane-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,08 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (0,927 г, 4,08 ммоль), трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5042)** и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане).

ЖХМС: 99%, ВУ=2,14 мин., $(M+H)^+$=455 (способ A).

Синтез ((2S,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5015)**.

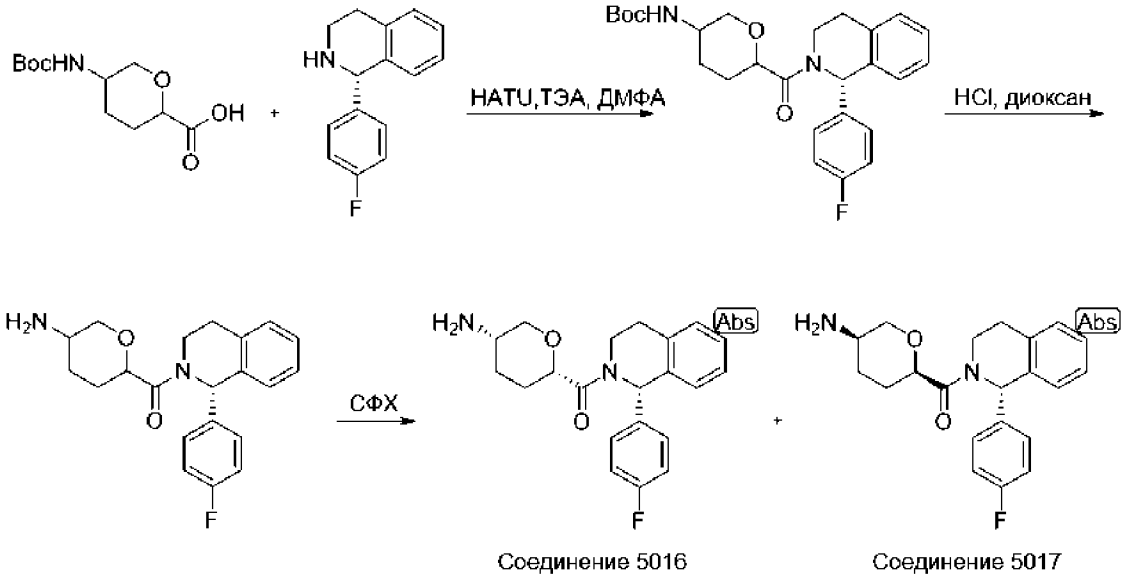
HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 15 мл, 75 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (1,71 г, 3,76 ммоль) в 2-пропаноле (30 мл) и перемешивали в течение ночи.

Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (40 мл) и водн. HCl (1 М, 4,0 мл (pH<3)) и смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Водную фазу подщелачивали добавлением насыщенного водного K_2CO_3 (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой сушили в течение Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении получая ((2*S*,5*R*)-5-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5015**) после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 30 мл).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=355 (способ Р).

ПРИМЕР 10

Синтез Соединения 5016 и Соединения 5017



Стадия 1: В раствор 5-(трет-бутоксикарбониламино)-тетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,8 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (185 мг, 0,8 ммоль), HATU (372 мг, 1,0 ммоль) и Et_3N (0,2 мл, 1,6 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3×30 мл) и объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии получая трет-бутил 6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-тетрагидро-2*H*-пиран-3-илкарбамат.

ЖХМС: $(M+H)^+$=455; Время удержания=1,933 мин. ЖХМС КО Способ А

Стадия 2: В раствор трет-бутил 6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-тетрагидро-2*H*-пиран-3-илкарбамата (300 мг, 0,7 ммоль) в диоксане (2 мл) добавляли HCl в диоксане (4N, 2 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ получая (5-амино-

тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: $(M+H)^+$=355; Время удержания=1,381 мин. ЖХМС КО Способ E

Диастереомеры разделяли хиральной СФХ элюируя CO_2/MeOH содержащим 0,2% МК на EnantioPak® AD колонке(20*250мм 10мкм) получая **Соединение 5016** (время удержания=3,332 мин), **Соединение 5017** (время удержания=1,193 мин). Стереохимическое определение (S) при 1 позиции тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; конфигурация при тетрагидропирановом хиральном центре присвоена на основе порядка хроматографического элюирования при сравнении с аналогами известной конфигкрации.

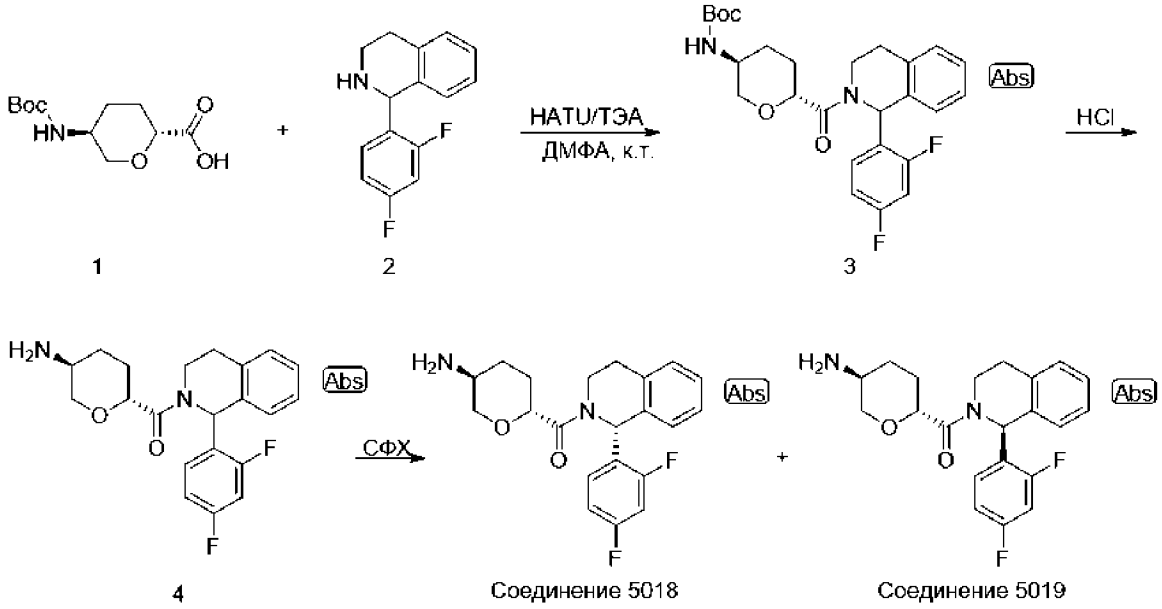
Соединение 5016: ЖХМС: $(M+H)^+$=355; чистота=100% (214 нм); время удержания=1,490 мин. ЖХМС КО Способ F

Хиральная СФХ: CO_2/MeOH содержащий 0,2% МК (65%:35%) на CHIRALPAK® IG колонке (4,6*100мм 5мкм), время удержания=3,086 мин, 100% ее.

Соединение 5017: ЖХМС: $(M+H)^+$=355; чистота=97,36% (214 нм); время удержания=1,489 мин. ЖХМС КО Способ F

ПРИМЕР 11

Синтез Соединение 5018 и Соединение 5019



Стадия 1: В раствор 1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (300 мг, 1,2 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли (2R,5S)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновую кислоту (223мг, 0,99 ммоль), HATU (480 мг, 1,26 ммоль) и TEA (0,3 мл, 2 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли ЭА (10 мл) и промывали насыщенным NH_4Cl (2×10 мл) после этого промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в vacuo. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ получая трет-бутил ((3S,6R)-6-(1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат

ЖХМС: $(M+H)^+$= 473,1; чистота=100% (214 нм); Время удержания=1,68 мин. Способ C1

Стадия 2: В круглодонную колбу с раствором HCl в диоксане (10 мл, 4,0 М) добавляли трет-бутил ((3S,6R)-6-(1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроызохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат (320 мг, 0,68 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали получая остаток, который очищали с помощью преп-ВЭЖХ получая ((2R,5S)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((R)-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.

ЖХМС: $(M+H)^+$= 373,1; чистота=100% (214 нм); Время удержания=1,42мин. Способ C1

Диастереомеры разделяли хиральной СФХ элюируя CO2/ MeOH(0,2%Метанол Аммиак)=45/55 на Daicel® IG колонке (20×250 мм, 10мкм) получая ***Соединение 5018*** и ***Соединение 5019.*** Конфигурация стереоцентров на пирановом кольце является таковой как и в коммерчески доступном исходном веществе; стереохимичесая конфигурация тетрагидроизохинолина произвольно присвоена на основе порядка элюирования аналогов.

Соединение 5018: ЖХМС:$(M+H)^+$= 373,0 чистота=100% (214 нм); Время удержания=1,49 мин. Способ C1

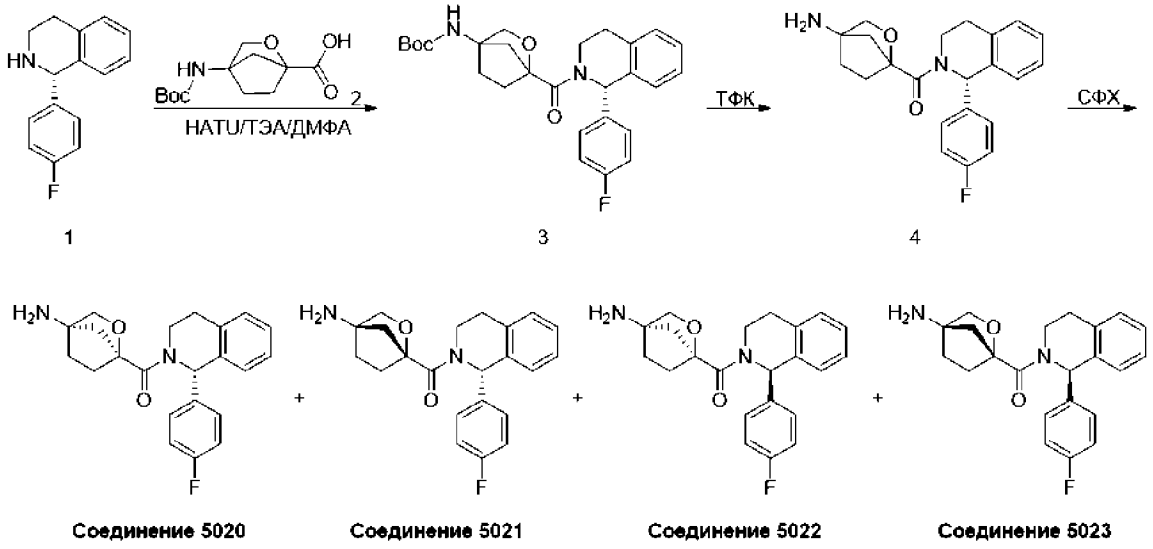
Хиральная СФХ: CO_2/MeOH содержащим 0,2% Метанольного Аммиака=60:40 на Daicel® IG колонке (20*250мм, 10мкм), время удержания=2,698 мин), 98,7% ее.

Соединение 5019: ЖХМС: $(M+H)^+$= 373,0; чистота=100% (214 нм); Время удержания=1,43 мин. Способ C1

Хиральная СФХ: CO_2/MeOH содержащим 0,2% Метанольного Аммиака=60:40 на Daicel® IG колонке (20*250мм, 10мкм), время удержания=1,503 мин), 100% ее.

ПРИМЕР 12

Синтез Соединения 5020, Соединения 5021, Соединения 5022 и Соединения 5023



Стадия 1: В раствор 4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-оксабицикло[2,2,1]гептан-1-карбоновой кислоты (150 мг, 0,58 ммоль) и TEA (0,16 мл, 0,17 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли HATU (266 мг, 0,7 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в

течение 30 мин при комнатной температуре, добавляли (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (145 мг, 0,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали получая остаток, который очищали с помощью преп-ВЭЖХ получая трет-бутил (1-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-оксабицикло[2,2,1]гептан-4-ил)карбамат.

ЖХМС: $(M+1)^+$ =467,0; Время удержания=1,78 мин. ЖХМС КО Способ С2

Стадия 2: В раствор трет-бутил (1-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-оксабицикло[2,2,1]гептан-4-ил)карбамата (62 мг, 0,13 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (0,5 мл) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. затем концентрировали и остаток перерастворяли в воде вода. Смесь подщелачивали 1 N NaOH и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенный органические слои сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали получая остаток, который очищали с помощью преп-ВЭЖХ получая (4-амино-2-оксабицикло[2,2,1]гептан-1-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.

ЖХМС: $(M+H)^+$ =367,0; Время удержания=1,47 мин. ЖХМС КО Способ С2

Диастереомеры (26 мг) разделяли хиральной СФХ элюируя CO2/MEOH(0,2%аммиак в метаноле)=50/50 над Daicel® IG колонкой (20×250 мм, 10мкм) получая ***Соединение 5020***, ***Соединение 5021***, ***Соединение 5022*** и ***Соединение 5023***. Стереохимическое определение (S) при 1 позиции тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах, в тоже время стереохимическое определение бициклических центров произвольно.

Соединение 5020: ЖХМС: $(M+H)^+$=367,0; Время удержания=1,79 мин. ЖХМС КО Способ С

Хиральная СФХ: CO_2/IPA (60%:40%) содержащий 1% аммиака над CHIRALPAK® IG колонкой (4,6×100 мм, 5мкм), время удержания=1,462 мин), 99,59% ее.

Соединение 5021: ЖХМС: $(M+H)^+$=367,2; Время удержания=1,53 мин. ЖХМС КО Способ А1

Хиральная СФХ: CO_2/IPA (60%:40%) содержащий 1% аммиака над CHIRALPAK® IG колонкой (4,6×100 мм, 5мкм), время удержания=3,957 мин), 80,32% ее.

Соединение 5022: ЖХМС: $(M+H)^+$=367,0; Время удержания=1,76 мин. ЖХМС КО Способ С

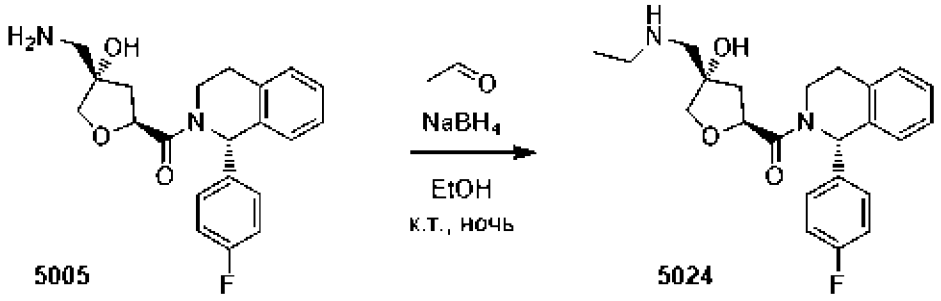
Хиральная СФХ: CO_2/IPA (60%:40%) содержащий 1% аммиака над CHIRALPAK® IG колонкой (4,6×100 мм, 5мкм), время удержания=1,843 мин), 95,5% ее.

Соединение 5023: ЖХМС: $(M+H)^+$=367,0; Время удержания=1,78 мин. ЖХМС КО Способ С

Хиральная СФХ: CO_2/IPA (60%:40%) содержащий 1% аммиака над CHIRALPAK® IG колонкой (4,6×100 мм, 5мкм), время удержания=2,947 мин), 96,64% ее.

ПРИМЕР 13

Синтез ((2*S*,4*S*)-4-((этиламино)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5024)



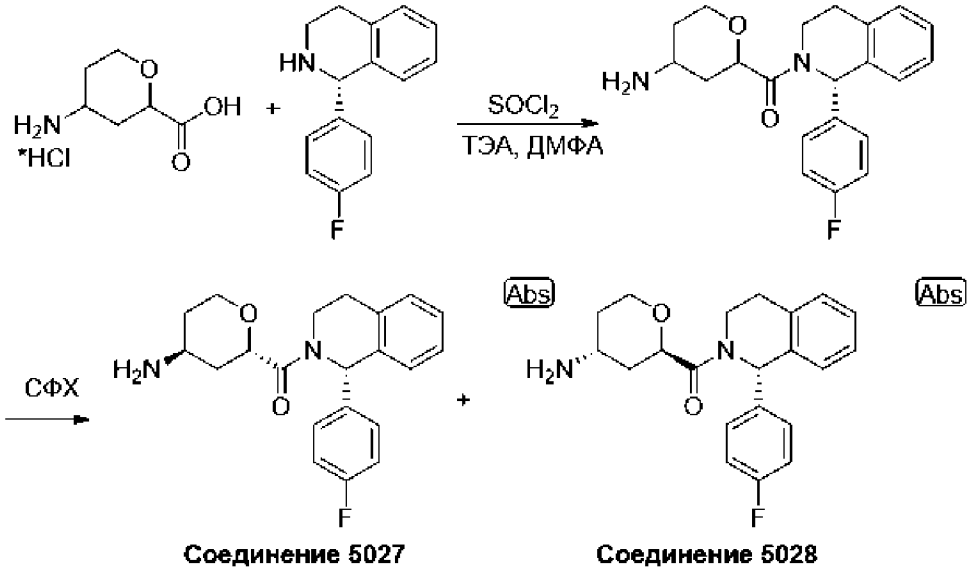
Синтез ((2S,4S)-4-((этиламино)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5024)**.

Ацетальдегид (10% масс. раствор в этаноле, 73,0 мкл, 0,130 ммоль) добавляли в раствор ((2*S*,4*S*)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5005**, 32 мг, 0,086 ммоль) в этаноле (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего добавляли натрий борогидрид (4,90 мг, 0,130 ммоль). После перемешивания в течение ночи, добавляли воду и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной СФХ (способ AT) и колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 10% (3,5М аммиак в метаноле) в дихлорметане) получая ((2*S*,4*S*)-4-((этиламино)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5024**). Абсолютная конфигурация тетрагидропиран-2-карбоксамидного центра была определена с помощью рентгеноструктурного анализа и стереохимия тетрагидропиран-4-гидрокси-аминометильного центра была присвоена произвольно.

ЖХМС: 96%, ВУ=2,56 мин., $(M+H)^+$=399 (способ АК). СФХ: ВУ=2,78 мин.,

ПРИМЕР 14

Синтез Соединение 5027 и Соединение 5027



В раствор 4-аминотетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты гидрохлорида (362 мг, 2 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли $SOCl_2$ (1 мл, избыток) в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем концентрировали получая белый осадок который добавляли в другой раствор (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (454 мг, 2 ммоль) и TEA (404 мг, 4 ммоль) в ДХМ (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч и затем гасили водой (10 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×10 мл) и объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали получая остаток. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ получая (4-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон.

ЖХМС: $(M+H)^+$ =355,1, чистота=100% (214 нм), Время удержания =1,38 мин. ЖХМС КО способ С

Диастереомеры разделяли хиральной СФХ элюируя CO_2/MEOH(0,2%аммиак в метаноле)=65/35 над EnantioPak® OX-H колонкой (20*250мм 10мкм) получая **Соединение 5028** (время удержания=2,32 мин) и **Соединение 5027** (время удержания=3,07 мин). Стереохимическое определение тетрагидроизохинолина основано на энантиочистом исходном веществе и стереохимия тетрагидропирана определена с помощью рентгеноструктурного анализа аналогов.

Соединение 5028: ЖХМС: $((M+H)^+$ =355,1, чистота=100% (214 нм), Время удержания =1,38 мин. ЖХМС КО способ С

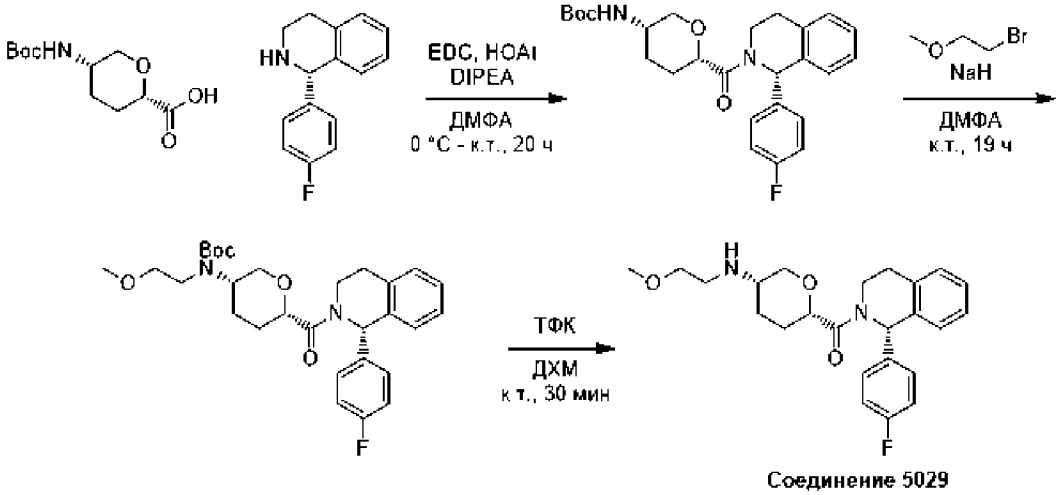
Хиральная СФХ: CO_2/MeOH содержащий 0,2% аммиак в метаноле=65:35 на CHIRALPAK® IG колонке (4,6*100мм 5мкм), время удержания=1,73 мин, 100% ее.

Соединение 5027: ЖХМС: $((M+H)^+$ =355,1, чистота=100% (214 нм), Время удержания =1,38 мин. ЖХМС КО способ С

Хиральная СФХ: CO_2/MeOH содержащим 0,2% аммиак в метаноле=65:35 на CHIRALPAK® IG колонке (4,6*100мм 5мкм), время удержания=1,67 мин, 100% ее.

ПРИМЕР 15

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*S*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (Соединение 5029)



Соединение 5029

Синтез трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Начиная с (2*S*,5*S*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновой кислоты (241 мг, 0,983 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (213 мг, 0,937 ммоль), трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5042**). Белая пена.

ЖХМС: 97%, ВУ=2,15 мин., $(M+Na)^+$=477 (способ А).

Синтез трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (76,6 мг, 0,169 ммоль), трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата (см. **Соединение 5030)** и очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 10% А; t=1 мин 10% А; t=2 мин 40% А; t=17 мин 80% А; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% А; детекция: 220 нм).

ЖХМС: 100%, ВУ=2,27 мин., $(M+H)^+$=513 (способ А).

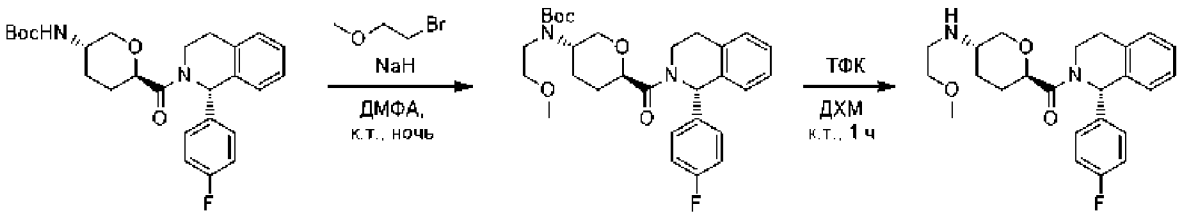
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,5S)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5029)**.

Начиная с трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата (44,8 мг, 0,087 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*S*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (**Соединение 5029**) получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5030)** и использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,09 мин., $(M+H)^+$=413 (способ Р).

ПРИМЕР 16

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (Соединение 5030)



Соединение 5030

Синтез трет-бутил ((3S,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата.

В атмосфере азота, гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 11,4 мг, 0,286 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5042,** 100 мг, 0,220 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (безводный, 1,5 мл). После 15 мин, 2-бромэтил метиловый эфир (38 мкл, 0,396 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (25 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (4×10 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении получая трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамат, который использовали напрямую без дополнительной очистки.

ЖХМС: 79%, ВУ=2,27 мин., $(M+H)^+$=513 (способ А).

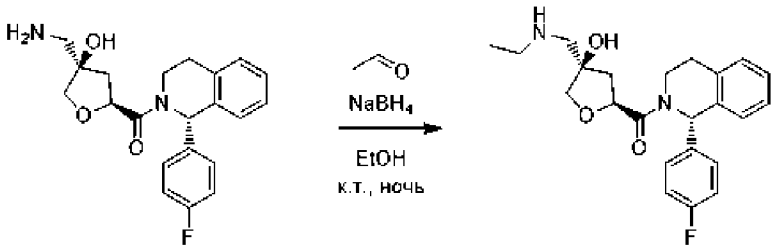
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,5S)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5030)**.

Трифторуксусную кислоту (0,307 мл, 3,98 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата (102 мг (79% масс.)), 0,157 ммоль) в дихлорметане(2,7 мл). После 1 ч, реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (15 мл) и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорометаном (10 мл) и объединенный органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в диметилсульфоксиде (2 мл) и очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=16,6 мин 45% А; t=17,6 мин 100%; t=22,6 мин 100% А; детекция: 220 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли смесью насыщенного водного раствора хлорида натрия, насыщенного водного $NaHCO_3$, и насыщенного водного Na_2CO_3 (1:1:1, 15 мл) и экстрагировали дихлорометаном (3×20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (**Соединение 5030**) после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (3:2, 2 мл).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,07 мин., $(M+H)^+$=413 (способ Р). СФХ: ВУ=3,84 мин.

ПРИМЕР 17

Синтез ((2*S*,4*R*)-4-((этиламино)метил)-4-гидроситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5031)



Соединение 5004 Соединение 5031

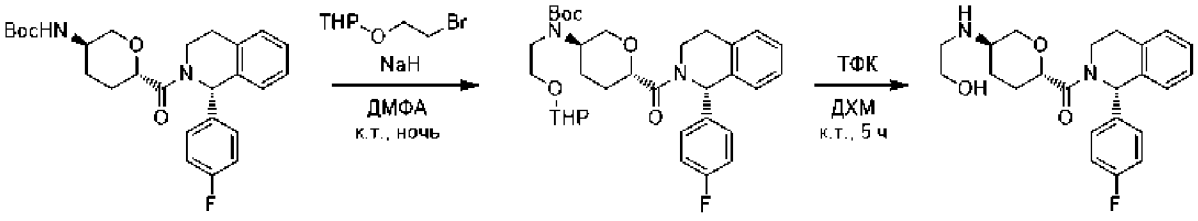
Синтез ((2S,4R)-4-((этиламино)метил)-4-гидроситетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5031)**.

Ацетальдегид (10% масс. раствор в этаноле, 120 мкл, 0,207 ммоль) добавляли в раствор ((2*S*,4*R*)-4-(аминометил)-4-гидроситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5004**, 51 мг, 0,138 ммоль) в этаноле (1,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч, после чего натрий борогидрид (7,81 мг, 0,207 ммоль) добавляли. После перемешивания в течение ночи, добавляли воду (несколько капель) и метанол (2 мл) и смесь фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 10% (7М аммиак в метаноле) в дихлорметане) и кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 10% A; t=1 мин 5% A; t=16 мин 50% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 220 нм) получая ((2*S*,4*R*)-4-((этиламино)метил)-4-гидроситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5031**) после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл). Абсолютная конфигурация тетрагидропиран-2-карбоксамидного центра была определена с помощью рентгеноструктурного анализа и стереохимия тетрагидропиран-4-гидрокси-аминометильного центра была присвоена произвольно.

ЖХМС: 98%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=399 (способ P).

ПРИМЕР 18

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*R*)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (Соединение 5032)



Соединение 5032

Синтез трет-бутил ((3R,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5015,** 100 мг, 0,220 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2*H*-пирана (53 мкл, 0,352 ммоль),

трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата (см. Соединение **5030)** и очищали с помощью 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; детекция: 220 нм).

ЖХМС: 98%, ВУ=2,26 мин., $(M\text{-THP}+H)^+$=499 (способ A).

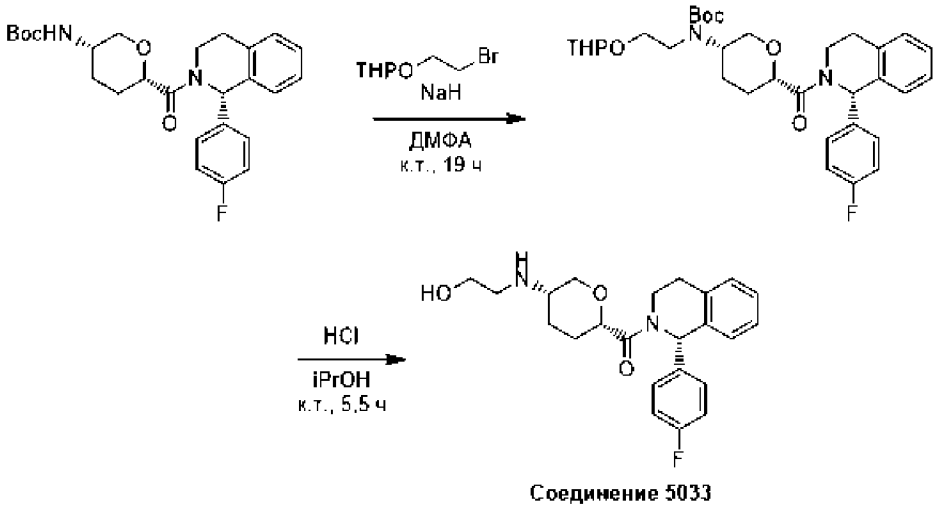
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,5R)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5032)**.

Начиная с трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)карбамата (70 мг, 0,120 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*R*)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (**Соединение 5032**) получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5030)**. Две дополнительные порции трифторуксусной кислоты добавляли после 2 и 4 ч, соответственно.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=399 (способ P). СФХ: ВУ=5,19 мин., $(M+H)^+$=399 (способ F).

ПРИМЕР 19

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*S*)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (Соединение 5033)



Соединение 5033

Синтез трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5029,** 75,7 мг, 0,167 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2*H*-пирана (30,2 мкл, 0,200

ммоль), трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата (см. **Соединение 5030)** и очищали с помощью кислотной 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм).

ЖХМС: 100%, ВУ=2,34 мин., $(M+Na)^+$=605 (способ A).

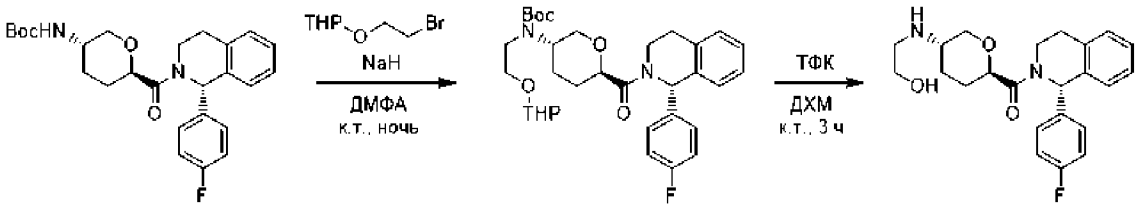
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,5S)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5033)**.

Начиная с трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)карбамата (21,1 мг, 0,036 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*S*)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (**Соединение 5033**) получали согласно способу описанному для ((2*R*,5*S*)-5-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5042)**.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,57 мин., $(M+H)^+$=399 (способ AK).

ПРИМЕР 20

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (Соединение 5034)



Соединение 5034

Синтез трет-бутил ((3S,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(2-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)этил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5042,** 100 мг, 0,220 ммоль) и 2-(2-бромэтокси)тетрагидро-2*H*-пирана (60 мкл, 0,396 ммоль), трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)карбамата (см. **Соединение 5030)** и очищали с помощью 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; детекция: 220 нм).

ЖХМС: 99%, ВУ=2,27 мин., $(M-THP+H)^+$=499 (способ A).

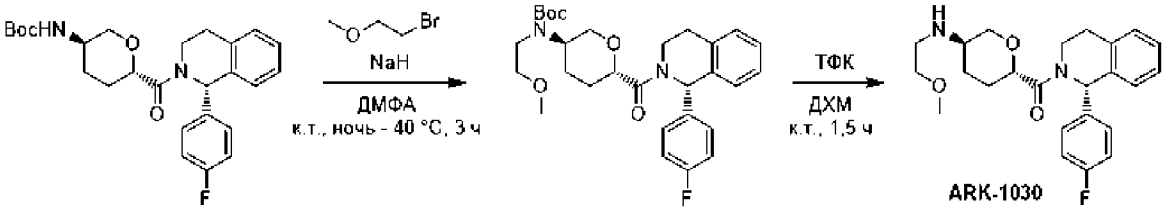
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,5S)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5034)**.

Начиная с трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)карбамата (68 мг, 0,117 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (**Соединение 5034)** получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5030)**.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=399 (способ P). СФХ: ВУ=4,34 мин., $(M+H)^+$=399 (способ AD).

ПРИМЕР 21

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*R*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (Соединение 5035)



Синтез трет-бутил ((3R,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5015,** 100 мг, 0,209 ммоль), трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата (см. **Соединение 5030)** и использовали без дополнительной очистки в следующей стадии.

ЖХМС: 70%, ВУ=2,21 мин., $(M-tBu)^+$=455 (способ A).

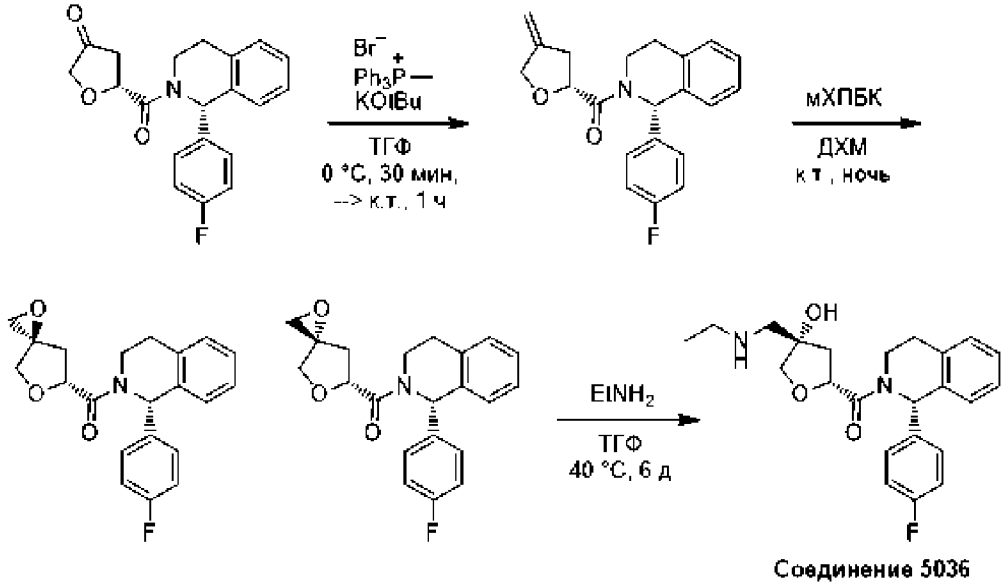
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,5R)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5035)**.

Начиная с трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(2-метоксиэтил)карбамата (99 мг (70% масс.)), 0,135 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*R*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (**Соединение 5035**) получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5030)**.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,07 мин., $(M+H)^+$=413 (способ P). СФХ: ВУ=4,33 мин., $(M+H)^+$=413 (способ F).

ПРИМЕР 22

Синтез ((2*R*,4*S*)-4-((этиламино)метил)-4-гидроситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5036)



Соединение 5036

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-4-метилентетрагидрофуран-2-ил)метанона.

В атмосфере азота при 0 °C, раствор калий трет-бутилата (1 М раствор в тетрагидрофуране, 2,53 мл, 2,53 ммоль) добавляли по каплям к суспензии метилтрифенилфосфоний бромида (1054 мг, 2,95 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 15,0 мл). После 30 мин, раствор (*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (см. **Соединение 5004**, 715 мг, 2,107 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 7,5 мл) добавляли по каплям. Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь фильтровали через Целит и фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 30% этилацетата в гептане) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-4-метилентетрагидрофуран-2-ил)метанон.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,14 мин., $(M+H)^+$=338 (способ B).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3R,6R)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3S,6R)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона.

м-Хлорпербензойную кислоту (70%, 513 мг, 2,081 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-4-метилентетрагидрофуран-2-ил)метанона (585 мг, 1,734 ммоль) в дихлорметане(6,0 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи, смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 60% этилацетата в гептане) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-

3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,6*R*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанон в виде первого элюирующегося изомера и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*S*,6*R*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанон в виде второго элюирующегося изомера.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 95%, ВУ=2,00 мин., $(M+H)^+$=354 (способ A).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 96%, ВУ=1,97 мин., $(M+H)^+$=354 (способ A).

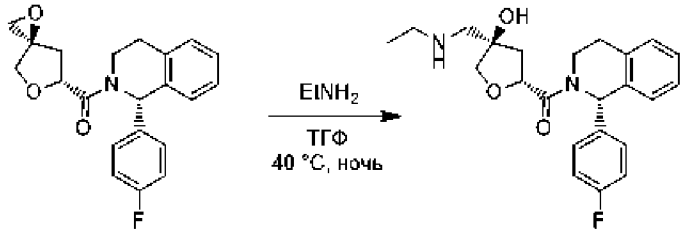
Синтез ((2R,4S)-4-((этиламино)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5036**).

Этиламин (2,0 М в тетрагидрофуране, 1,026 мл, 2,052 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*S*,6*R*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона (58 мг, 0,164 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 1,0 мл). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали при 40°C в течение 6 дней. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью 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%; t=23,8 мин 100% A; детекция: 220 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли, подщелачивали насыщенным водным $NaHCO_3$ (2,5 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили в течение Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении получая ((2*R*,4*S*)-4-((этиламино)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5036**) после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,05 мин., $(M+H)^+$=399 (способ P).

ПРИМЕР 23

Синтез ((2*R*,4*R*)-4-((этиламино)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5037)



Соединение 5037

Синтез ((2R,4R)-4-((этиламино)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5037**).

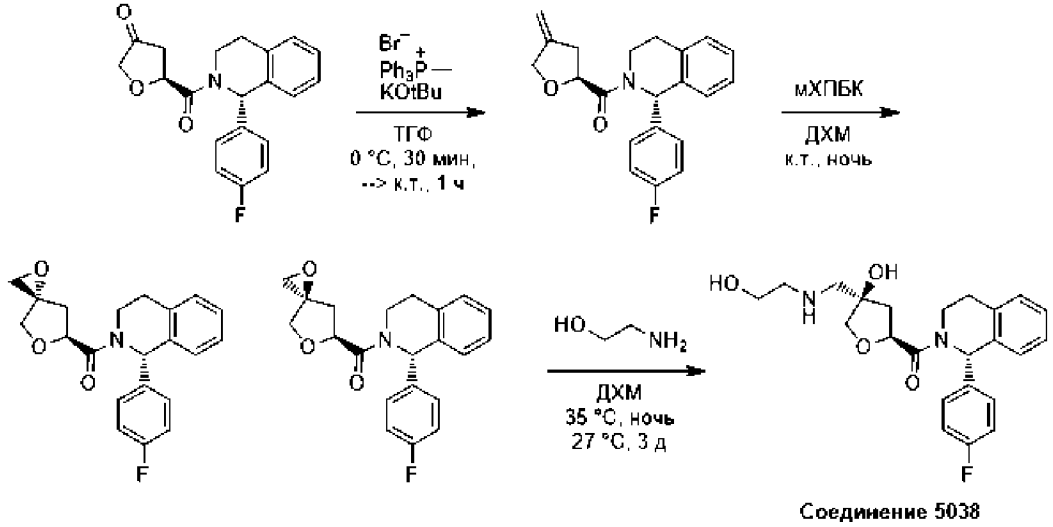
Начиная с ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,6*R*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона (см. **Соединение 5036**, 53 мг, 0,150 ммоль), ((2*R*,4*R*)-4-((этиламино)метил)-4-гидрокситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5037**) получали согласно способу

описанному для ((2*R*,4*S*)-4-((этиламино)метил)-4-гидроситетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5036**).

ЖХМС: 97%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=399 (способ P).

ПРИМЕР 24

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,4*R*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (Соединение 5038)



Соединение 5038

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((S)-4-метилентетрагидрофуран-2-ил)метанона.

Начиная с (*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (см. **Соединение 5004**, 285 мг, 0,840 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-4-метилентетрагидрофуран-2-ил)метанон получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-4-метилентетрагидрофуран-2-ил)метанона (см. **Соединение 5036**).

ЖХМС: 99%, ВУ=2,17 мин., $(M+H)^+$=338 (способ B).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3S,6S)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3R,6S)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона.

Начиная с ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-4-метилентетрагидрофуран-2-ил)метанона (145 мг, 0,430 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*S*,6*S*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанон в виде первого элюирующегося изомера и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,6*S*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанон в виде второго элюирующегося изомера получали как описано для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,6*R*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона (см. **Соединение 5036**). Абсолютная конфигурация спиро-эпоксида была задана произвольно.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 98%, ВУ=1,99 мин., $(M+H)^+$=354 (способ A).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=1,97 мин., $(M+H)^+$=354 (способ A).

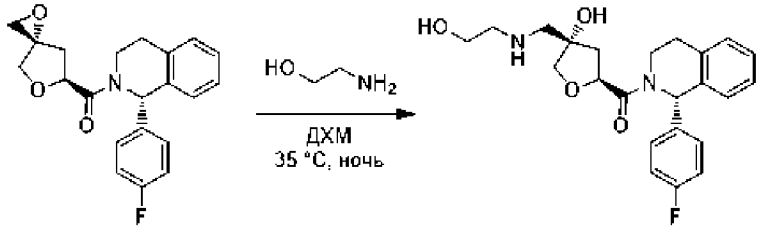
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,4R)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (**Соединение 5038**).

Начиная с ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,6*S*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона (30 мг, 0,085 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,4*R*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанон (Соединение **5038**) получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (**Соединение 5040**). Абсолютная конфигурация тетрагидрофуран-гидроксидного фрагмента была задана произвольно.

ЖХМС: 97%, ВУ=1,02 мин., $(M+H)^+$=415 (способ P).

ПРИМЕР 25

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,4*S*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (Соединение 5039)



Соединение 5039

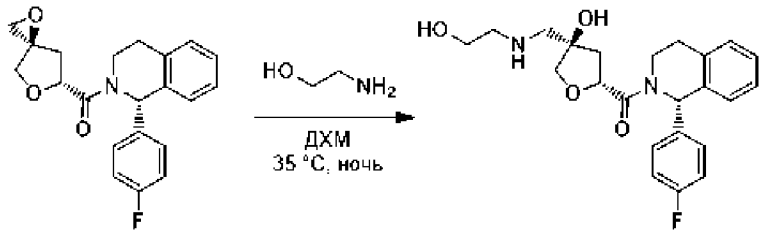
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,4S)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (**Соединение 5039)**.

Начиная с ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*S*,6*S*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона (см. **Соединение 5038,** 71 мг, 0,201 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,4*S*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанон (**Соединение 5039**) получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (**Соединение 5040)** после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл). Абсолютная конфигурация тетрагидрофуран-гидроксидного фрагмента была задана произвольно.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,00 мин., $(M+H)^+$=415 (способ P).

ПРИМЕР 26

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (Соединение 5040)



Соединение 5040

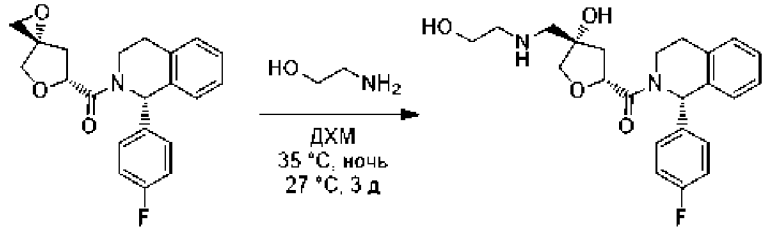
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4R)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (**Соединение 5040**).

Этаноламин (0,055 мл, 0,906 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,6*R*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона (см. **Соединение 5036**, 64 мг, 0,181 ммоль) в дихлорметане(1,8 мл). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали при 35°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью 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%; t=23,8 мин 100% A; детекция: 220 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли, подщелачивали насыщенным водным $NaHCO_3$ (2,5 мл), и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили в течение Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанон (**Соединение 5040**) после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=415 (способ P).

ПРИМЕР 27

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (Соединение 5041)



Соединение 5041

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4S)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (**Соединение 5041**).

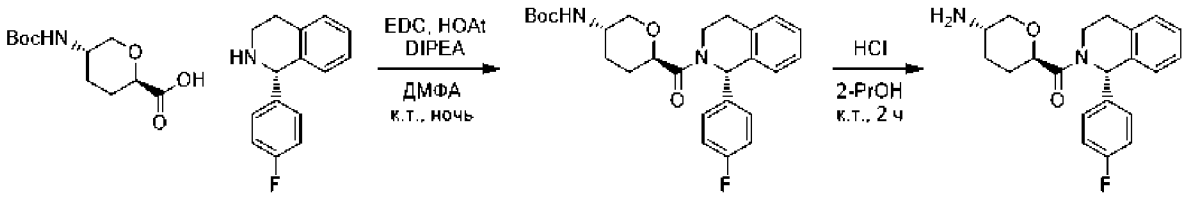
Начиная с ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*S*,6*R*)-1,5-диоксаспиро[2,4]гептан-6-ил)метанона (см. **Соединение 5036**, 55 мг, 0,156 ммоль), (*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанон (**Соединение 5041**) получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-

ил)((2*R*,4*R*)-4-гидрокси-4-(((2-гидроксиэтил)амино)метил)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (**Соединение 5040)**.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,02 мин., $(M+H)^+$=415 (способ P).

ПРИМЕР 28

Синтез ((2*R*,5*S*)-5-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5042)



Соединение 5042

Синтез трет-бутил ((3S,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

В атмосфере азота, (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (281 мг, 1,237 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (0,514 мл, 2,95 ммоль) добавляли к суспензии (2*R*,5*S*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновой кислоты (289 мг, 1,178 ммоль), *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорида (248 мг, 1,296 ммоль), и 1-гидрокси-7-азабензотриазола (32,1 мг, 0,236 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (безводный, 5,5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл) и объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×15 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 45% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,16 мин., $(M+H)^+$=455 (способ A).

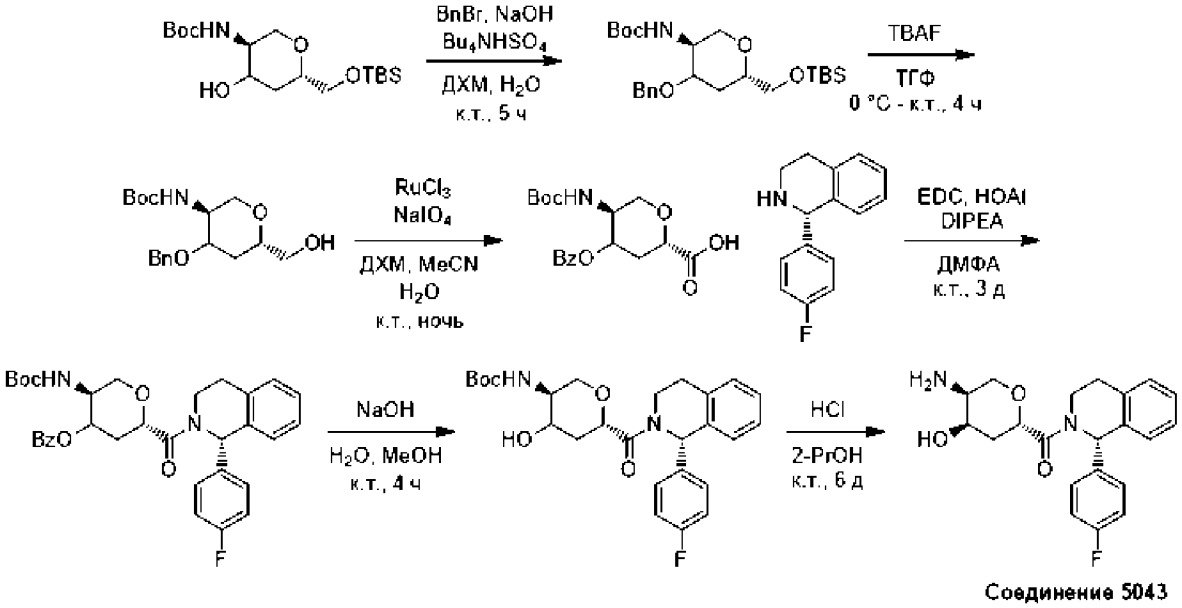
Синтез ((2R,5S)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5042)**.

HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 4,5 мл, 112 ммоль) добавляли к трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамату (694 мг, 1,526 ммоль). После 2 ч, реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (25 мл) и промывали насыщенным водным Na_2CO_3 (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорометаном (3×15 мл) и объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и помещали на SCX-2 колонку (5 g) и элюировали метанол до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (1 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:2, 30 мл) получая ((2*R*,5*S*)-5-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5042**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=355 (способ P). СФХ: ВУ=5,32 мин., $(M+H)^+$=355 (способ W).

ПРИМЕР 29

Синтез ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5043)



Соединение 5043

Синтез трет-бутил ((3S,6S)-4-(бензилокси)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Водный NaOH (50%, 20 мл) добавляли в раствор трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (0,70 г, 1,936 ммоль), тетрабутиламмоний гидросульфата (1,972 г, 5,81 ммоль), и бензил бромида (0,576 мл, 4,84 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Смесь перемешивали в течение 5 ч, разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали дихлорометаном (3×30 мл). Объединенную фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 35% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3S,6S)-4-(бензилокси)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 85%, ВУ=2,69 мин., $(M-Boc+H)^+$=352 (способ B).

Синтез трет-бутил ((3S,6S)-4-(бензилокси)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат.

В атмосфере аргона при 0 °C, тетрабутиламмоний фторид (1,0 M раствор в тетрагидрофуране, 4,14 мл, 4,14 ммоль) добавляли по каплям в раствор трет-бутил ((3*S*,6*S*)-4-(бензилокси)-6-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (0,623 г, 1,379 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 10 мл). Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 80% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*S*,6*S*)-4-(бензилокси)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 95%, ВУ=1,91 мин., $(M+Na)^+$=360 (способ А

Синтез (2S,5S)-4-(бензоилокси)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты.

Натрий перйодинат (875 мг, 4,09 ммоль) и рутений(III) хлорид гидрат (30,7 мг, 0,136 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*S*,6*S*)-4-(бензилокси)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (460 мг, 1,363 ммоль) в смеси дихлорометан (6 мл), ацетонитрил (6 мл) и вода (9 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь охлаждали в бане лед/вода и разбавляли насыщенным водным $Na_2S_2O_3$. После нагрева до комнатной температуры, pH доводили до ~6-7 добавлением водн. HCl (1 M) и смесь экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=16 мин 60% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 220 нм) получая (2*S*,5*S*)-4-(бензоилокси)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновую кислоту.

ЖХМС: 68%, ВУ=1,88 мин., $(M-H)^-$=364 (способ А).

Синтез (2S,5S)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил бензоата.

В атмосфере аргона, *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (23,91 мг, 0,125 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (3,23 мг, 0,024 ммоль), (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (27 мг, 0,119 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (0,052 мл, 0,297 ммоль) добавляли в раствор (2*S*,5*S*)-4-(бензоилокси)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновой кислоты (43,4 мг, 0,119 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (безводный, 1 мл). После перемешивания в течение 3 дней, смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) получая (2*S*,5*S*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил бензоат.

ЖХМС: 95%, ВУ=2,25 мин., $(M+H)^+$=575 (способ А).

Синтез трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Водный NaOH (1 M, 0,139 мл, 0,139 ммоль) добавляли в раствор (2*S*,5*S*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил бензоата (40 мг, 0,070 ммоль) в смеси вода и метанол

(1:1, 0,5 мл). После 4 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (5 мл) и экстрагировали дихлорометаном (2×10 мл). Органические слои объединяли и пропускали через фазовый разделитель. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A, t=1 мин 5% A; t=16 мин 60% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 220/ 254 нм) получая трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 100%, ВУ=2,07 мин., $(M+H)^+$=471 (способ A).

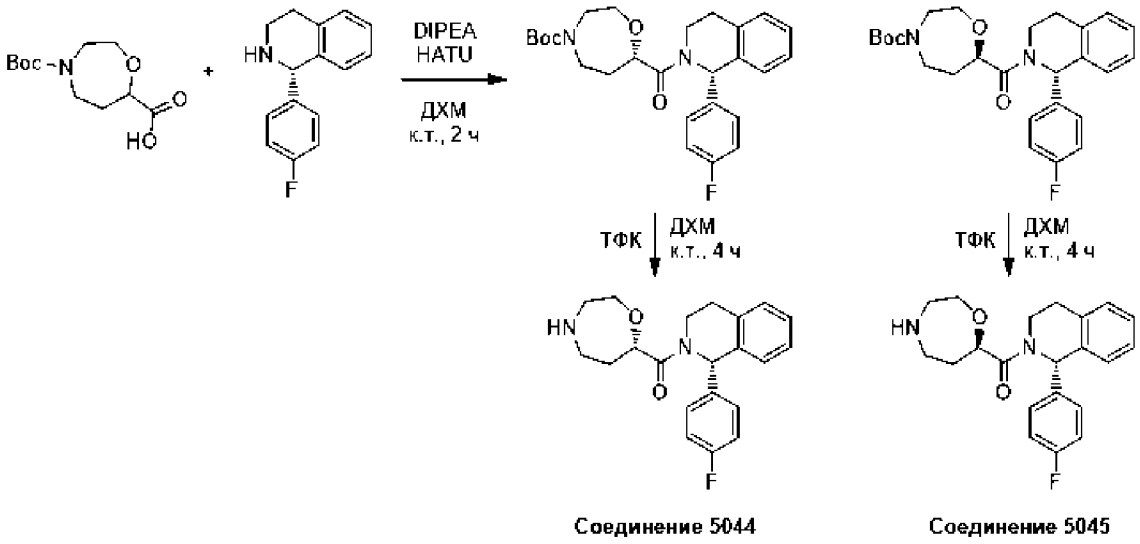
Синтез ((2S,4R,5S)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 83 мкл, 0,46 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3S,4R,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (20 мг, 0,043 ммоль) в 2-пропаноле (0,5 мл) и перемешивали в течение ночи. Три порции HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 83 мкл, 0,46 ммоль) добавляли после перемешивания на соответственно первый, второй, и третий дни. После дополнительного перемешивания в течение трех дней, реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (10 мл) и насыщенным водным K_2CO_3 (5 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорометаном (3×10 мл). Объединенную фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (7 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 100%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P).

ПРИМЕР 30

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-1,4-оксазепан-7-ил)метанона (Соединение 5044) и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-1,4-оксазепан-7-ил)метанона (Соединение 5045)



Соединение 5044 **Соединение 5045**

Синтез трет-бутил (S)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата и (R)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата.

N, N-диизопропилэтиламин (80 мкл, 0,459 ммоль) и 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиниум 3-оксид гексафторфосфат (153 мг, 0,404 ммоль) добавляли в раствор 4-(трет-бутоксикарбонил)-1,4-оксазепан-7-карбоновой кислоты (90 мг, 0,367 ммоль) в дихлорметане(5 мл). После 10 мин, (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (92 мг, 0,404 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем, реакционную смесь промывали водн. HCl (1 M, 5 мл), насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХMS (способ BF) и препаративной хиральной СФХ (способ Y) получая трет-бутил (*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата в виде первого элюирующегося в СФХ изомера и трет-бутил (*R*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата в виде второго элюирующегося в СФХ изомера. Абсолютная конфигурация оксазепана была задана произвольно.

Первый элюирующийся в СФХ изомер: ЖХМС: 97%, ВУ=2,18 мин., $(M\text{-}tBu+H)^+$=399 (способ A). СФХ: ВУ=2,60 мин., $(M\text{-}tBu+H)^+$=399 (способ W).

Второй элюирующийся в СФХ изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,17 мин., $(M\text{-}tBu+H)^+$=399 (способ A). СФХ: ВУ=3,14 мин., $(M\text{-}tBu+H)^+$=399 (способ W).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((S)-1,4-оксазепан-7-ил)метанона (**Соединение 5044**).

Трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6,53 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (10 мг, 0,022 ммоль) в дихлорметане(5 мл). После 4 ч, реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем,

колонку элюировали аамиаком в метаноле (3 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)((*S*)-1,4-оксазепан-7-ил)метанон (**Соединение 5044**) после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл). Абсолютная конфигурация оксазепана была задана произвольно.

ЖХМС: 100%, ВУ=1,05 мин., $(M+H)^+$=355 (способ Р). СФХ: ВУ=4,16 мин., $(M+H)^+$=355 (способ W).

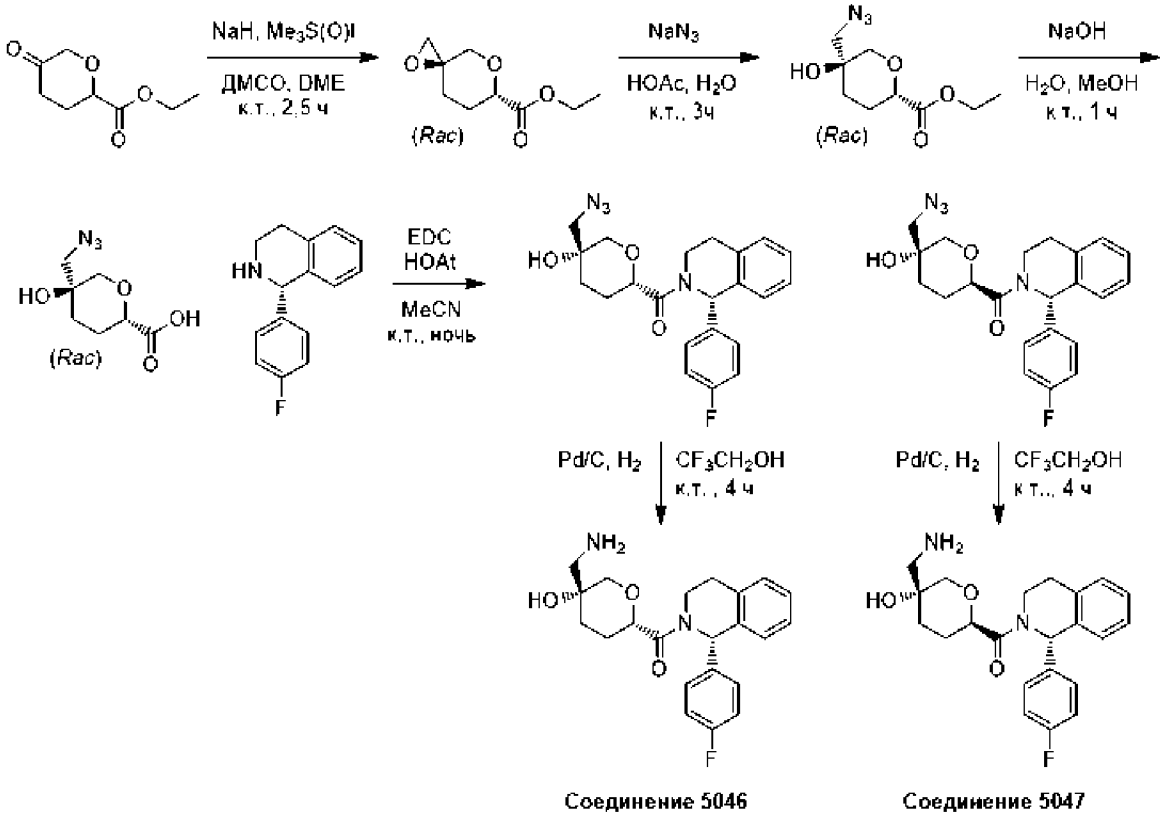
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)((R)-1,4-оксазепан-7-ил)метанона (**Соединение 5045**).

Начиная с трет-бутил (*R*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (10 мг, 0,022 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)((*R*)-1,4-оксазепан-7-ил)метанон (**Соединение 5045**) получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)((*S*)-1,4-оксазепан-7-ил)метанона (**Соединение 5044**). Абсолютная конфигурация оксазепана была задана произвольно.

ЖХМС: 100%, ВУ=1,04 мин., $(M+H)^+$=355 (способ Р). СФХ: ВУ=4,63 мин., $(M+H)^+$=355 (способ W).

ПРИМЕР 31

Синтез ((2*S*,5*S*)-5-(аминометил)-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5046) и ((2*R*,5*R*)-5-(аминометил)-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5047)



Синтез этил транс-1,5-диоксаспиро[2,5]октан-6-карбоксилата.

В атмосфере азота, гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 32,5 мг, 0,813 ммоль) добавляли в раствор триметилсульфоксоний йодида (179 мг, 0,813 ммоль) в диметилсульфоксиде (2,0 мл). После 0,5 ч, добавляли раствор этил 5-оксотетрагидро-2H-пиран-2-карбоксилата (100 мг, 0,581 ммоль) в 1,2-диметоксиэтане (1,0 мл). После перемешивания в течение дополнительных 2 ч, реакционную смесь выливали в смесь насыщенного водного NH_4Cl и льда (20 мл) и полученную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром (2×15 мл) и этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали вода, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10 до 50% этилацетата в гептане) получая этил транс-1,5-диоксаспиро[2,5]октан-6-карбоксилат.

ГХМС: 99%, ВУ=3,06 мин., $(M\text{-}CO_2Et)^+$=113 (способ A20).

Синтез этил транс-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксилата.

Смесь азида натрия (52,4 мг, 0,806 ммоль) в уксусной кислоте (0,15 мл) и воде (0,26 мл) добавляли к этил транс-1,5-диоксаспиро[2,5]октан-6-карбоксилате (30 мг, 0,161 ммоль). После 3 ч, реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (10 мл) и смесью насыщенного водного K_2CO_3 (1 мл) и воды (1 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10 до 70% этилацетата в гептане) получая этил транс-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоксилат.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,76 мин. (способ B).

Синтез транс-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты.

Водный NaOH (2 М, 0,079 мл, 0,157 ммоль) добавляли в раствор этил транс-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоксилата (30 мг, 0,131 ммоль) в метаноле (0,3 мл). После 1 ч, смесь разбавляли дихлорометаном и подкисляли до pH ~ 1-2 водн. HCl (1 М). Слои разделяли используя фазовый разделитель и водный слой обрабатывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (4 мл) и перемешивали со смесью дихлорометана и метанола (4:1, 4 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат объединяли с органическим фильтратом из первой экстракции и концентрировали при пониженном давлении получая транс-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновой кислоты.

Синтез (транс-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона

1-Гидрокси-7-азабензотриазол (2,57 мг, 0,019 ммоль) и *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (21,73 мг, 0,113 ммоль) добавляли в раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (21,46 мг, 0,094 ммоль) и транс-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновой кислоты (19 мг, 0,094 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли водой и ацетонитрилом (1:1, 1 мл) и очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД

(Линейный градиент: t=0 мин 20% A; t=3 мин 20% A; t=18 мин 60% A; t=19 мин 100%; t=24 мин 100% A; детекция: 210 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли и растворители удаляли при пониженном давлении. Водный остаток разбавляли насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл) и дихлорометаном (5 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной хиральной СФХ получая ((2*S*,5*S*)-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде первого элюирующегося в СФХ изомера и ((2*R*,5*R*)-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде второго элюирующегося в СФХ изомера. Абсолютная конфигурация пирановых стереоцентров была задана произвольно.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,07 мин., $(M+H)^+$=411 (способ C). СФХ: ВУ=3,73 мин., $(M+H)^+$=411 (способ W).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,07 мин., $(M+H)^+$=411 (способ C). СФХ: ВУ=4,94 мин., $(M+H)^+$=411 (способ W).

Синтез ((2S,5S)-5-(аминометил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5046**).

Палладий на угле (10% масс., содержащим 50% воды, на кончике шпателя) добавляли в раствор ((2*S*,5*S*)-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (12,2 мг, 0,030 ммоль). Смесь гидрировали при комнатной температуре и давлении окружающей среды в течение 4 ч, разбавляли метанолом, фильтровали через нейлоновый, 0,45 мкм фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=2 мин 10% A; t=17 мин 50% A; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% A; детекция: 210 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли насыщенным водным $NaHCO_3$ (4 мл), и экстрагировали дихлорометаном. Органические слои пропускали через фазовый разделитель и концентрировали при пониженном давлении получая ((2*S*,5*S*)-5-(аминометил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5046**) после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл). Абсолютная конфигурация пирановых стереоцентров была задана произвольно.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,57 мин., $(M+H)^+$=385 (способ AK).

Синтез ((2R,5R)-5-(аминометил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5047**).

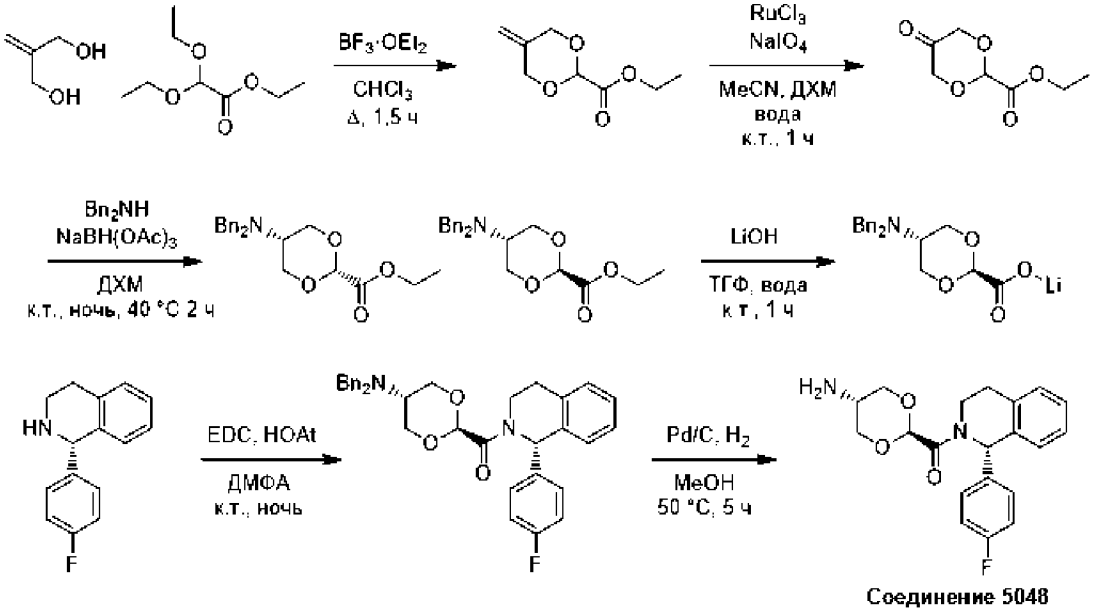
Палладий на угле (10% масс., содержащим 50% вода, на кончике шпателя) добавляли в раствор ((2*R*,5*R*)-5-(азидометил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (12,2 мг, 0,030 ммоль). Смесь гидрировали при комнатной температуре и давлении окружающей среды в течение 4 ч, разбавляли метанолом, фильтровали через нейлоновый, 0,45 мкм фильтр и фильтрат

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=2 мин 10% A; t=17 мин 50% A; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% A; детекция: 210 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли насыщенным водным $NaHCO_3$ (4 мл), и экстрагировали дихлорометаном. Органические слои пропускали через фазовый разделитель и концентрировали при пониженном давлении получая ((2*S*,5*S*)-5-(аминометил)-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5047**) после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл). Абсолютная конфигурация пирановых стереоцентров была задана произвольно.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=385 (способ P).

ПРИМЕР 32

Синтез (транс-5-амино-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5048)



Соединение 5048

Синтез этил 5-метилен-1,3-диоксан-2-карбоксилата.

В течение 15 мин, суспензию этил 2,2-диэтоксиацетата (6,58 мл, 36,8 ммоль) и 2-метиленпропан-1,3-диола (3 мл, 36,8 ммоль) в хлороформе (10 мл) добавляли по каплям в кипящий при перемешивании раствор эфирата трифторида бора (~ 48% BF_3, 9,33 мл, 73,6 ммоль) в хлороформе (20 мл). После перемешивания при кипячении в течение 1,5 ч, реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры, промывали водой, насыщенным водным Na_2CO_3, и вода, сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) получая этил 5-метилен-1,3-диоксан-2-карбоксилат.

ГХМС: 96%, ВУ=2,67 мин., $(M-CO_2Et)^+$=99 (способ A20).

Синтез этил 5-оксо-1,3-диоксан-2-карбоксилата.

Натрий перйодинат (10,39 г, 48,6 ммоль) добавляли к смеси этил 5-метилен-1,3-диоксан-2-карбоксилата (2,09 г, 12,14 ммоль) и рутений(III) хлорид гидрата (0,109 г, 0,486

ммоль) в смеси ацетонитрил (20 мл), дихлорометан (20 мл), и вода (20 мл). Реакционная смесь нагревалась за счет экзотермической реакции и смесь охлаждали смесью лед/вода до температуры окружающей среды. После 1 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом, хорошо перемешивали, и фильтровали. Остаток промывали этилацетатом и объединенные органические фильтраты промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водный слой экстрагировали этилацетатом и объединенный органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) получая этил 5-оксо-1,3-диоксан-2-карбоксилат.

ГХМС: ВУ=2,54 мин., $(M-CO_2Et)^+$=101 (способ А20).

Синтез этил цис-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилата и этил (транс)-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилата.

Дибензиламин (0,222 мл, 1,148 ммоль) добавляли в раствор этил 5-оксо-1,3-диоксан-2-карбоксилата (200 мг, 1,148 ммоль) в дихлорметане (3 мл). После 15 мин, натрий триацетоксиборогидрид (292 мг, 1,378 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение ночи. Дополнительный натрий триацетоксиборогидрид (243 мг, 1,148 ммоль) и уксусную кислоту (2 капли) добавляли и реакционную смесь нагревали до 40 °С. После 2 ч, реакционной смеси давали охладиться до комнатной температуры и разбавляли водой и дихлорометаном. Слои разделяли, и водную фазу разбавляли насыщенным водным $NaHCO_3$ и экстрагировали дважды дихлорометаном. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 20% А; t=17 мин 60% А; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% А; детекция: 220/270 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли и лиофилизировали получая этил цис-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилат в виде первого элюирующегося изомера и этил транс-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилат в виде второго элюирующегося изомера после лиофилизации фракций, содержащих продукт,.

Цис изомер: ЖХМС: ВУ=1,76 мин., $(M+H)^+$=356 (способ А).

Транс изомер: ЖХМС: ВУ=2,15 мин., $(M+H)^+$=356 (способ А).

Синтез литий транс-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилата.

Литий гидроксид моногидрат (5,67 мг, 0,135 ммоль) добавляли в раствор этил транс-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилата (32 мг, 0,090 ммоль) в смеси вода (2 мл) и тетрагидрофуран (2 мл). После 1 ч, реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении получая литий транс-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилат, который использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС: ВУ=1,73 мин., $(M-Li)^-$=326 (способ В).

Синтез (транс-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метанона.

(*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (20,46 мг, 0,090 ммоль), *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (20,70 мг, 0,108 ммоль), и 1-

гидрокси-7-азабензотриазол (1,225 мг, 9,00 мкмоль) добавляли в раствор литий транс-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилата (0,090 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (безводный, 3 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи, водн. HCl (1 М, несколько капель) и *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (8,63 мг, 0,045 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Смесь разбавляли водой и экстрагировали 3 раза дихлорометаном. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью основной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 10% А; t=1 мин 10% А; t=2 мин 40% А; t=17 мин 80% А; t=18 мин 100% А; t=23 мин 100% А; детекция: 210/220/270 нм) получая (транс-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон после концентрирования и лиофилизации фракций, содержащих продукт.

ЖХМС: 100%, ВУ=2,48 мин., $(M+H)^+$=537 (способ В).

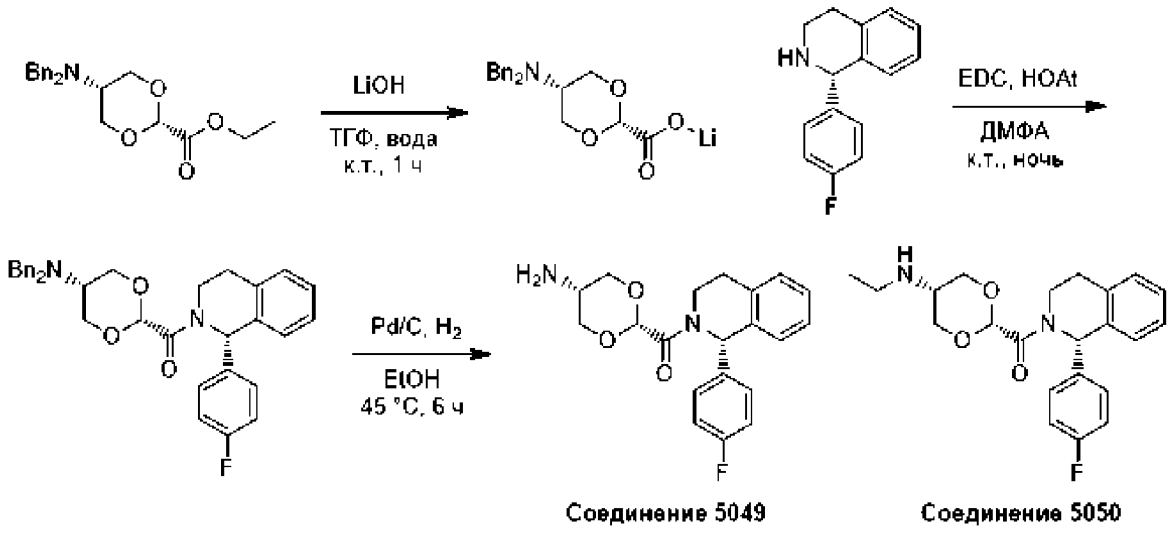
Синтез (транс-5-амино-1,3-диоксан-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5048**).

Раствор (транс-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (27 мг, 0,050 ммоль) в метаноле (5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащий 50% воды, 8 мг, 3,76 мкмоль) при 50°С и атмосферном давлении водорода. После 5 ч, реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью основной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 20% А; t=17 мин 60% А; t=18 мин 100% А; t=23 мин 100% А; детекция: 210/220/270 нм) получая (транс-5-амино-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5048**) после концентрирования и лиофилизации фракций, содержащих продукт.

ЖХМС: 100%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=357 (способ Р).

ПРИМЕР 33

Синтез (цис-5-амино-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5049) и (цис-5-(этиламино)-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5050)



Синтез литий цис-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилата.

Литий гидроксид моногидрат (13,22 мг, 0,315 ммоль) добавляли в раствор этил цис-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилата (56 мг, 0,158 ммоль) в смеси вода (2 мл) и тетрагидрофуран (2 мл). После 1 ч, реакционную смесь разбавляли водн. HCl (1 М, 0,150 мл, 0,150 ммоль) и концентрировали досуха при пониженном давлении получая литий цис-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилат, который использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС: ВУ=1,73 мин., $(M\text{-}Li)^-$=326 (способ В).

Синтез (цис-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метанона.

Начиная с (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (36,1 мг, 0,159 ммоль) и литий цис-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-карбоксилата (0,159 ммоль), (цис-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон получали согласно способу описанному для (транс-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **Соединение 5048**).

ЖХМС: 100%, ВУ=2,48 мин., $(M+H)^+$=537 (способ В).

Синтез (цис-5-амино-1,3-диоксан-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метанона (**Соединение 5049**) и (цис-5-(этиламино)-1,3-диоксан-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метанона (**Соединение 5050**).

Раствор (цис-5-(дибензиламино)-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (24 мг, 0,045 ммоль) в этаноле (5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащий 50% воды, 8 мг, 3,76 мкмоль) при 45°С и атмосферном давлении водорода. После 5 ч, реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью основной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 20% А; t=17 мин 60% А; t=18 мин 100% А; t=23 мин 100% А; детекция: 210/220/270 нм) получая (цис-5-амино-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-

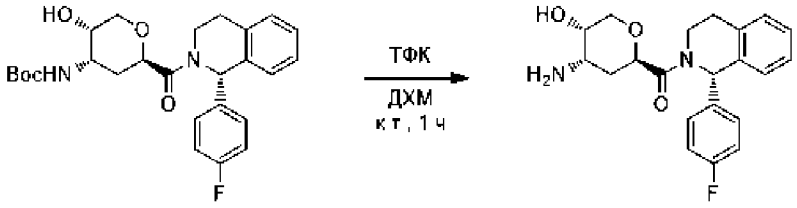
3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5049**) и (цис-5-(этиламино)-1,3-диоксан-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5050**) после концентрирования и лиофилизации фракций, содержащих продукт.

Соединение 5049: ЖХМС: 100%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=357 (способ P).

Соединение 5050: ЖХМС: 97%, ВУ=1,06 мин., $(M+H)^+$=385 (способ P).

ПРИМЕР 34

Синтез ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5051)



Соединение 5051

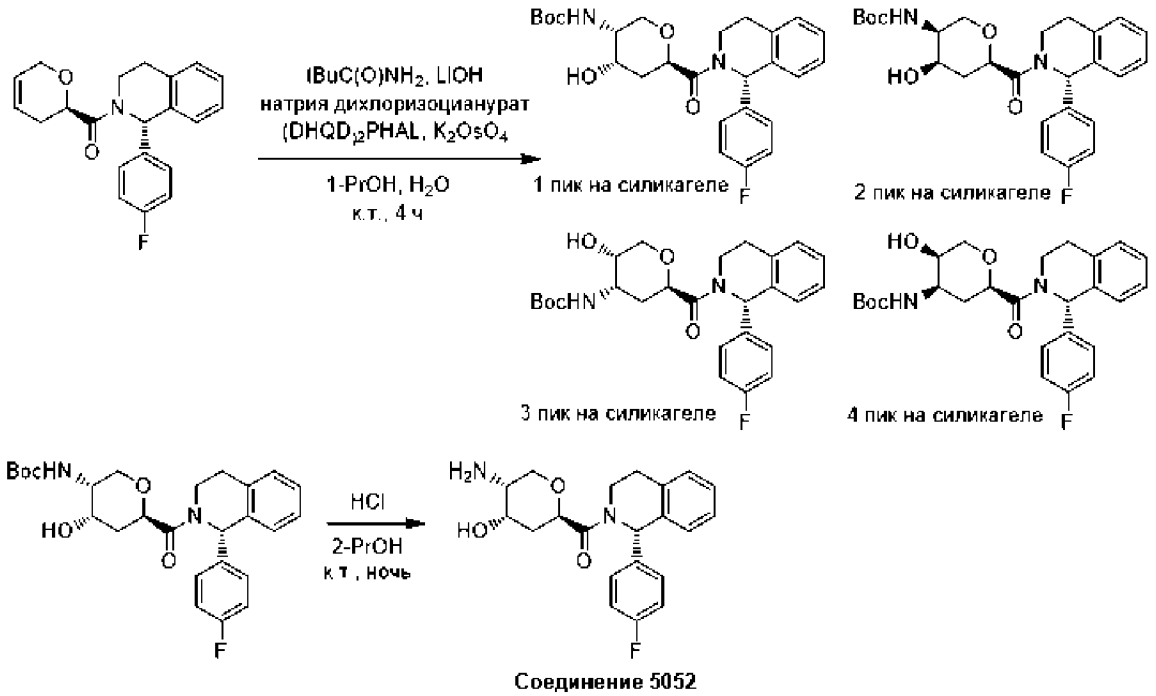
Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5051**).

Начиная с трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5052**, 53 мг, 0,113 ммоль), ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5051**) получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5030**)и использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС: 98%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: ВУ=4,64 мин., $(M+H)^+$=371 (способ F).

ПРИМЕР 35

Синтез ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5052)



Соединение 5052

Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата, трет-бутил ((3S,4R,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата, трет-бутил ((2R,4S,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата, и трет-бутил ((2R,4R,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

Начиная с ((*R*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (2,45 г, 7,26 ммоль), неочищенные продукты получали как описано для трет-бутил ((3*S*,4*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5053**). Неочищенные продукты очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 70% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат в виде первого элюирующегося изомера на силикагеле после кристализации из 2-пропанола и дополнительной очистки смешанных фракций с помощью хиральной препаративной СФХ (способ S), трет-бутил ((3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат в виде второго элюирующегося изомера на силикагеле после дополнительной очистки с помощью хиральной препаративной СФХ (способ BG), трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат в виде третьего элюирующегося изомера на силикагеле, и трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат в виде

четвертого элюирующегося изомера на силикагеле после дополнительной очистки с помощью хиральной препаративной СФХ (способ AI).

Первый элюирующийся изомер на силикагеле: ЖХМС: 100%, ВУ=2,07 мин., $(M+H)^+$=471 (способ A). СФХ: ВУ=3,59 мин., $(M+H)^+$=471 (способ F).

Второй элюирующийся изомер на силикагеле: ЖХМС: 95%, ВУ=2,06 мин., $(M+H)^+$=471 (способ A). СФХ: ВУ=3,06 мин., $(M+H)^+$=471 (способ F).

Третий элюирующийся изомер на силикагеле: ЖХМС: 100%, ВУ=2,06 мин., $(M+H)^+$=471 (способ A). СФХ: ВУ=3,32 мин., $(M+H)^+$=471 (способ F).

Четвертый элюирующийся изомер на силикагеле: ЖХМС: 93%, ВУ=2,05 мин., $(M-Boc+H)^+$=371 (способ A). СФХ: ВУ=3,07 мин., $(M-Boc+H)^+$=371 (способ F).

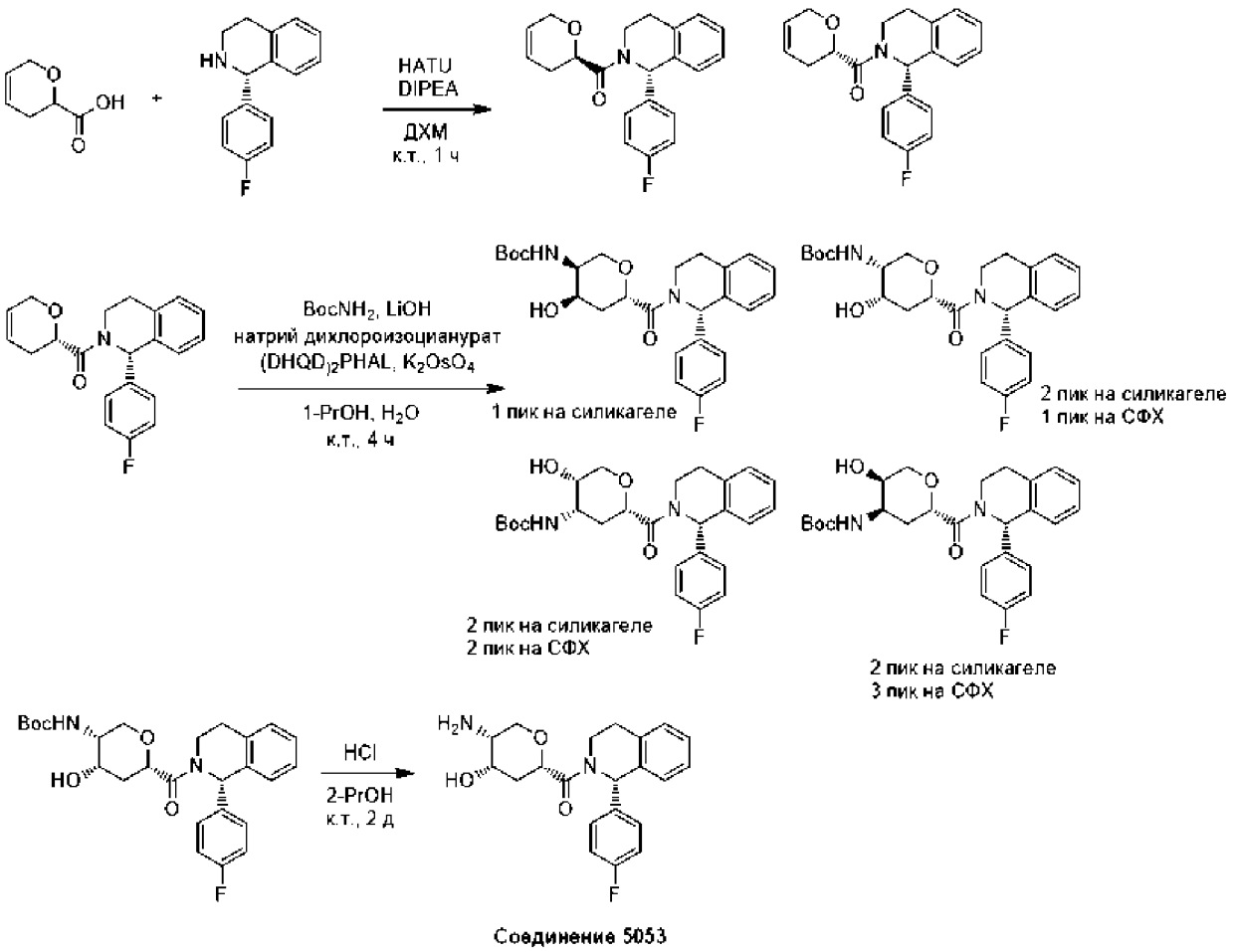
Синтез ((2R,4S,5R)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5052**).

Начиная с трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (30 мг, 0,064 ммоль), ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5052**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,00 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: ВУ=4,47 мин., $(M+H)^+$=371 (способ F).

ПРИМЕР 36

Синтез ((2*S*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5053)



Соединение 5053

Синтез ((R)-3,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона и ((S)-3,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

1-[Бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиниум 3-оксид гексафторфосфат (32,6 г, 86 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (20,45 мл, 117 ммоль) добавляли в раствор 3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-карбоновой кислоты (10 г, 78 ммоль) в дихлорметане(150 мл). После 10 мин, (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (19,51 г, 86 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (120 мл), промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (2×50 мл) и водн. HCl (1 М, 2×50 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) получая ((*R*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде первого элюирующегося изомера и ((*S*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде второго элюирующегося изомера.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 87%, ВУ=2,12 мин., $(M+H)^+$=338 (способ A). СФХ: 100%, ВУ=3,18 мин., $(M+H)^+$=338 (способ F).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 95%, ВУ=2,12 мин., $(M+H)^+$=338 (способ A). СФХ: 100%, ВУ=2,72 мин., $(M+H)^+$=338 (способ F).

Синтез трет-бутил ((3S,4R,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата, трет-бутил ((3R,4S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата, трет-бутил ((2S,4S,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата, и трет-бутил ((2S,4R,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

Натрий дихлороизоцианурат (1,29 г, 5,84 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутил карбамата (684 мг, 5,84 ммоль) в 1-пропаноле (26 мл) и водном LiOH (0,5 М, 11,3 мл, 5,65 ммоль). После 15 мин, образовывалась тонкая суспензия и свежеприготовленный раствор гидрохинидин 1,4-фталазинедиил диэфира ($(DHQD)_2PHAL$, 76 мг, 0,097 ммоль) и ((*S*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (657 мг, 1,95 ммоль) в 1-пропаноле (13 мл) добавляли медленно. Реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных2 мин, после чего добавляли по каплям раствор калий осмат(VI) дигидрата (28,7 мг, 0,078 ммоль) в воде (8,6 мл). После 3,5 ч, добавляли насыщенный водный раствор натрий метабисульфита (10 мл) и смесь перемешивали в течение дополнительных 15 мин. Смесь фильтровали через стеклянный фильтр (пористость-4) и промывали 1-пропанолом. Летучие вещества фильтрата удаляли при пониженном давлении и водный остаток экстрагировали дихлорометаном (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*S*,4*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат в виде первого элюирующегося изомера на силикагеле после дополнительной очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 10% 2-пропанола в гептане). Вторую элюирующуюся фракцию на силикагеле дополнительно очищали с помощью хиральной препаративной СФХ (способ BH) получая трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат в виде первого элюирующегося изомера в СФХ, трет-бутил ((2*S*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат в виде второго элюирующегося изомера в СФХ, и трет-бутил ((2*S*,4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат в виде третьего элюирующегося изомера в СФХ.

Первый элюирующийся изомер на силикагеле: ЖХМС: 85%, ВУ=2,07 мин., $(M+H)^+$=471 (способ A). СФХ: ВУ=2,31 мин., $(M+H)^+$=471 (способ AU).

Вторая элюирующуяся фракция на силикагеле; первый элюирующийся изомер в СФХ: СФХ: ВУ=1,97 мин., $(M+H)^+$=471 (способ AU).

Вторая элюирующуяся фракция на силикагеле; второй элюирующийся изомер в СФХ: СФХ: ВУ=2,10 мин., $(M\text{-Boc}+H)^+$=371 (способ AU).

Вторая элюирующуяся фракция на силикагеле; третий элюирующийся изомер в СФХ: СФХ: ВУ=2,31 мин., $(M+H)^+$=471 (способ AU).

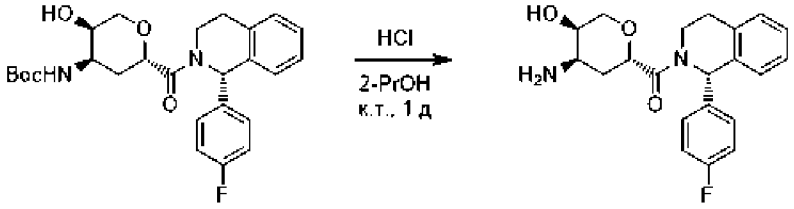
Синтез ((2S,4S,5R)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5053**).

Начиная с трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат (16 мг, 0,034 ммоль), ((2*S*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5053**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: ВУ=3,94 мин., $(M+H)^+$=371 (способ W).

ПРИМЕР 37

Синтез ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5054)



Соединение 5054

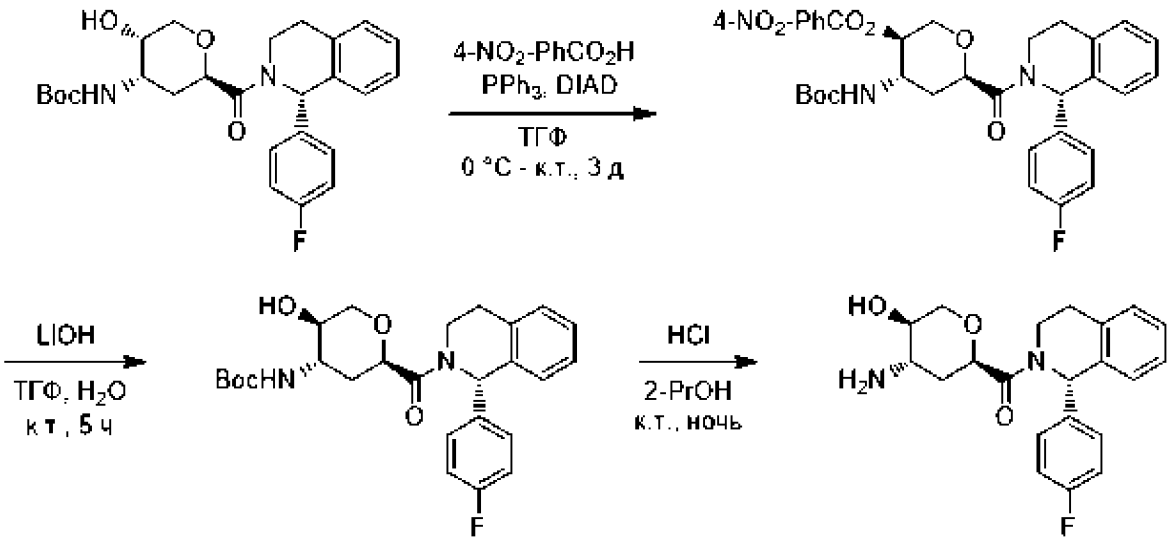
Синтез ((2S,4R,5R)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5054**).

Начиная с трет-бутил ((2*S*,4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат (см. **Соединение 5053**, 33 мг, 0,070 ммоль), ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5054**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,02 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: ВУ=4,48 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AD).

ПРИМЕР 38

Синтез ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5055)



Соединение 5055

Синтез (3R,4S,6R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил 4-нитробензоата.

Начиная с трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат (см. **Соединение 5052**, 50 мг, 0,106 ммоль), (3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил 4-нитробензоат получали согласно способу описанному для (2*S*,4*S*,5*S*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил 4-нитробензоата (см. **Соединение 5056**) с добавлением трифенилфосфина и диизопропил азодикарбоксилата после 2 дней и использовали напрямую без дополнительной очистки.

ЖХМС: 93%, ВУ=2,30 мин., $(M+Na)^+$=642 (способ А).

Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

Начиная с (3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил 4-нитробензоата (67 мг неочищенный, 0,106 ммоль), трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((3*S*,4*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5056**).

ЖХМС: 100%, ВУ=2,05 мин., $(M+H)^+$=471 (способ А).

Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5055**).

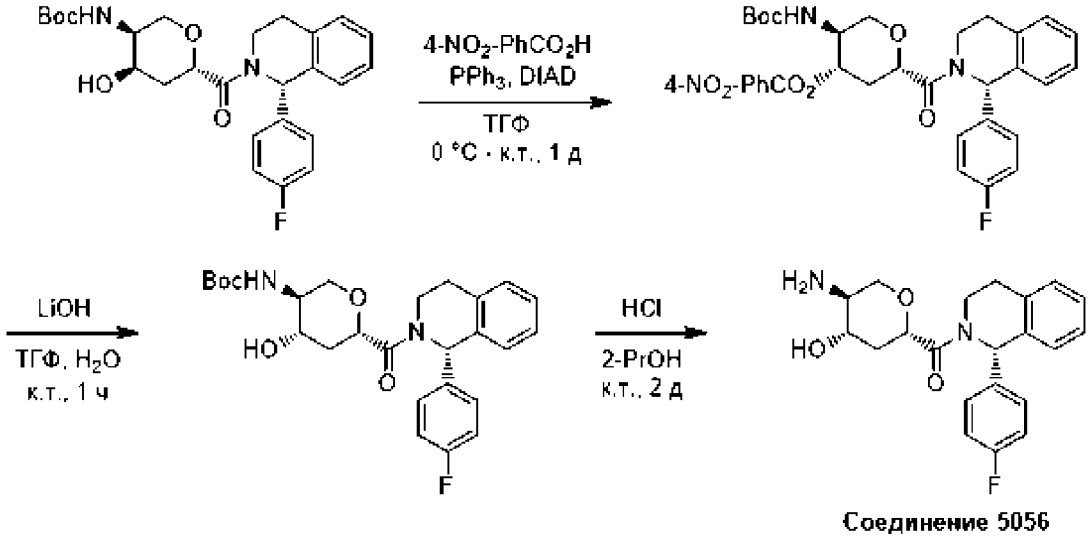
Начиная с трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат (11 мг, 0,023 ммоль), ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-

фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5055**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: ВУ=3,68 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AD).

ПРИМЕР 39

Синтез ((2*S*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5056)



Соединение 5056

Синтез (2S,4S,5S)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-нитробензоата.

В атмосфере аргона при 0 °C, диизопропил азодикарбоксилат (0,025 мл, 0,128 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*S*,4*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5053**, 40 мг, 0,085 ммоль), трифенилфосфина (33,4 мг, 0,128 ммоль) и 4-нитробензойной кислоты (21,3 мг, 0,128 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (0,4 мл). Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 дня. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и промывали вода (5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×5 мл) и объединенную фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 35% этилацетата в гептане) получая (2*S*,4*S*,5*S*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил 4-нитробензоат, который использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС: 98%, ВУ=2,27 мин., $(M+H)^+$=620 (способ A).

Синтез трет-бутил ((3S,4S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидроситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Раствор литий гидроксид моногидрата (2,98 мг, 0,071 ммоль) в воде (0,5 мл) добавляли в раствор (2*S*,4*S*,5*S*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-

1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил 4-нитробензоата (40 мг, 0,065 ммоль) в тетрагидрофуране (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 ч, смесь разбавляли дихлорометаном (10 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорометаном (2×10 мл) и объединенную фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 70% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*S*,4*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 100%, ВУ=2,03 мин., $(M+H)^+$=471 (способ А).

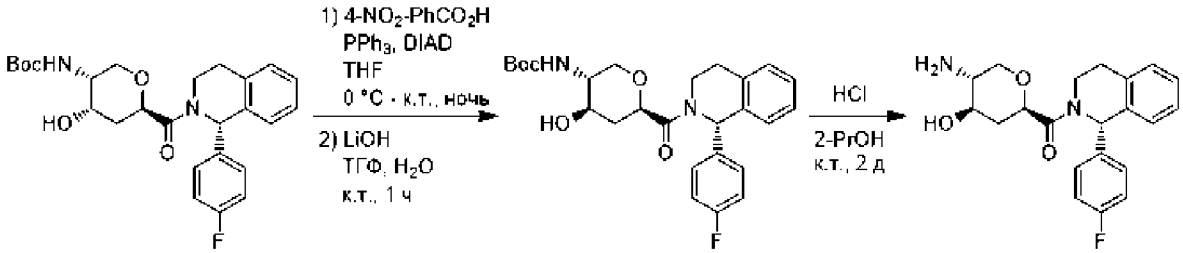
Синтез ((2S,4S,5S)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5056**).

Начиная с трет-бутил ((3*S*,4*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (15 мг, 0,032 ммоль), ((2*S*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5056**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 98%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=371 (способ Р). СФХ: ВУ=4,55 мин., $(M+H)^+$=371 (способ F).

ПРИМЕР 40

Синтез ((2*R*,4*R*,5*R*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5057)



Соединение 5057

Синтез трет-бутил ((3R,4R,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5052**, 40 мг, 0,085 ммоль), трет-бутил ((3*R*,4*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали согласно способу описанному для (2*S*,4*S*,5*S*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил 4-нитробензоата (см. **Соединение 5056**) и трет-бутил ((3*S*,4*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-

гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5056**). ЖХМС: 100%, ВУ=2,03 мин., $(M+H)^+$=471 (способ A).

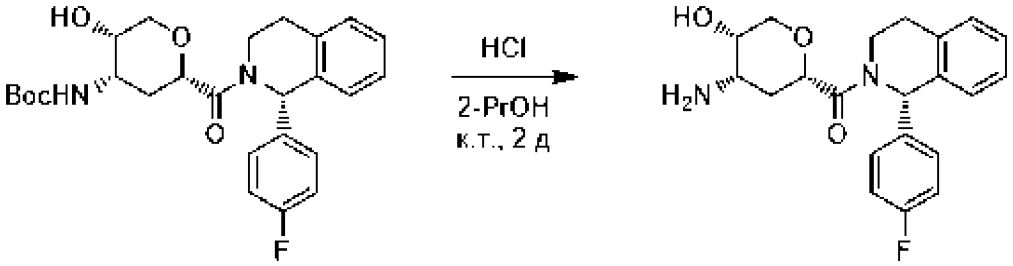
Синтез ((2R,4R,5R)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5057**).

Начиная с трет-бутил ((3*R*,4*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (29 мг, 0,062 ммоль), ((2*R*,4*R*,5*R*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5057**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=2,51 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AK). СФХ: ВУ=5,31 мин., $(M+H)^+$=371 (способ F).

ПРИМЕР 41

Синтез ((2*S*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5058)



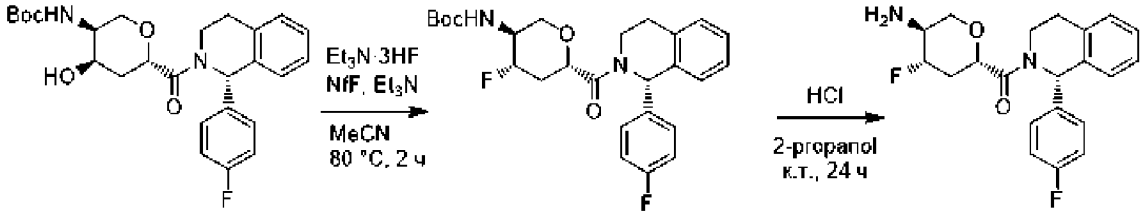
Соединение 5058

Синтез ((2S,4S,5S)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5058**).

Начиная с трет-бутил ((2*S*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5053**, 35 мг, 0,074 ммоль), ((2*S*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5058**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**). ЖХМС: 99%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: ВУ=4,00 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AD).

ПРИМЕР 42

Синтез ((2*S*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5059)



Соединение 5059

Синтез трет-бутил ((3S,4S,6S)-4-фтор-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((3*S*,4*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5053**, 76 мг, 0,162 ммоль), трет-бутил ((3*S*,4*S*,6*S*)-4-фтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-фтор-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5069**, при 80 °C).

ЖХМС: 100%, ВУ=2,15 мин., $(M+H)^+$=473 (способ A).

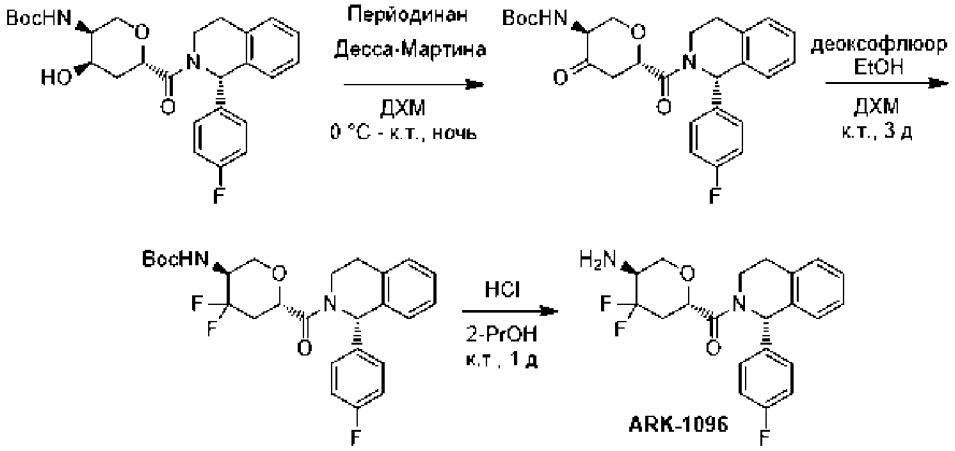
Синтез ((2S,4S,5S)-5-амино-4-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5059**).

Начиная с трет-бутил ((3*S*,4*S*,6*S*)-4-фтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (34 мг, 0,072 ммоль), ((2*S*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5059**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**) и очищали с помощью препаративной хиральной СФХ (способ AN).

ЖХМС: 100%, ВУ=1,05 мин., $(M+H)^+$=373 (способ P). СФХ: ВУ=3,56 мин., $(M+H)^+$=373 (способ AD).

ПРИМЕР 43

Синтез ((2*S*,5*S*)-5-амино-4,4-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5060)



Синтез трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

При 0 °C, 1,1,1-трис(ацетилокси)-1,1-дигидро-1,2-бензйодоксол-3-(1*H*)-он (перйодинан Десса-Мартина, 49,6 мг, 0,117 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*S*,4*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5053**, 50 мг, 0,106 ммоль)

в дихлорметане(1 мл). Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь гасили смесью насыщенного водного $Na_2S_2O_3$ и насыщенного водного $NaHCO_3$ (1:1, 2 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 35% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 82%, ВУ=2,15 мин., $(M+Na)^+$=491 и 18% в виде гидрата: ВУ=2,03 мин., $(M+Na)^+$=509 (способ A).

Синтез трет-бутил ((3S,6S)-4,4-дифтор-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

При 0 °C, в раствор трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (42 мг, 0,090 ммоль) в дихлорметане(0,5 мл), а затем этанол (0,523 мкл, 8,96 мкмоль) добавляли в раствор [бис(2-метоксиэтил)амино]сульфур трифторида (2,6 М в толуоле, 0,072 мл, 0,188 ммоль) в дихлорметане (0,20 мл). После добавления добавляли раствор трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (42 мг, 0,090 ммоль) в дихлорметане(0,5 мл), и затем этанол (0,523 мкл, 8,96 мкмоль). Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (1 мл), охлаждали баней со льдом и гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ (2 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 30% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*S*,6*S*)-4,4-дифтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 100%, ВУ=2,20 мин., $(M+Na)^+$=513 (способ A).

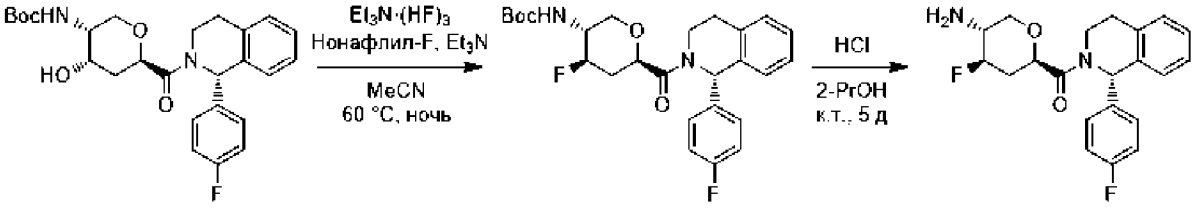
Синтез ((2S,5S)-5-амино-4,4-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5060**).

Начиная с трет-бутил ((3*S*,6*S*)-4,4-дифтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат (23 мг, 0,047 ммоль), ((2*S*,5*S*)-5-амино-4,4-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5060**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,09 мин., $(M+H)^+$=391 (способ P). СФХ: ВУ=4,64 мин., $(M+H)^+$=371 (способ F).

ПРИМЕР 44

Синтез ((2*R*,4*R*,5*R*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5061)



Соединение 5061

Синтез трет-бутил ((3R,4R,6R)-4-фтор-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5052**, 100 мг, 0,213 ммоль), трет-бутил ((3*R*,4*R*,6*R*)-4-фтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-фтор-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5069**).

ЖХМС: 99%, ВУ=2,16 мин., $(M+H)^+$=473 (способ A).

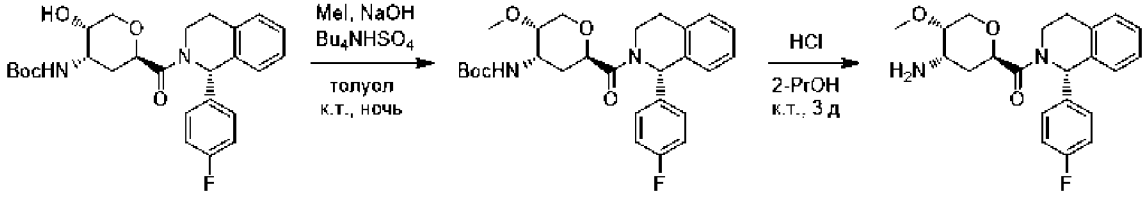
Синтез ((2R,4R,5R)-5-амино-4-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5061**).

Начиная с трет-бутил ((3*R*,4*R*,6*R*)-4-фтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (86 мг, 0,182 ммоль), ((2*R*,4*R*,5*R*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5061**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**) и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 2% (7 М аммиак в метаноле) в дихлорметане).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,04 мин., $(M+H)^+$=373 (способ P). СФХ: ВУ=3,37 мин., $(M+H)^+$=373 (способ AD).

ПРИМЕР 45

Синтез ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5062)



Соединение 5062

Синтез трет-бутил ((2R,4S,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

Тетрабутиламмоний гидросульфат (15 мг, 0,043 ммоль), а затем водный NaOH (50% масс., 119 мкл, 2,23 ммоль) и метил йодид (14,9 мкл, 0,238 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5052**, 70 мг, 0,149 ммоль) в толуоле (1,2 мл). После перемешивания в течение 3 ч, дополнительные количества водного NaOH (50% масс., 119 мкл, 2,23 ммоль) и метил йодида (14,9 мкл, 0,238 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли водой (4 мл) и дихлорометан (4 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,18 мин., $(M+H)^+$=485 (способ A).

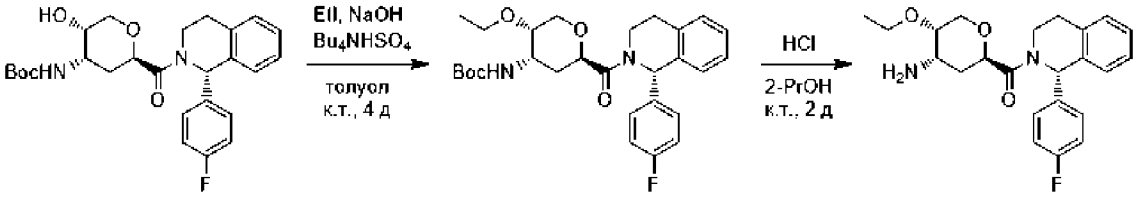
Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5062**).

Начиная с трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (69 мг, 0,142 ммоль), ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5062**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,06 мин., $(M+H)^+$=385 (способ P). СФХ: ВУ=3,97 мин., $(M+H)^+$=385 (способ AD).

ПРИМЕР 46

Синтез ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5063)



Соединение 5063

Синтез трет-бутил ((2R,4S,5S)-5-этокси-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5052**, 70 мг, 0,149 ммоль) и этил йодида (19,0 мкл, 0,238 ммоль), трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5062**).

ЖХМС: 99%, ВУ=2,24 мин., $(M+H)^+$=485 (способ A).

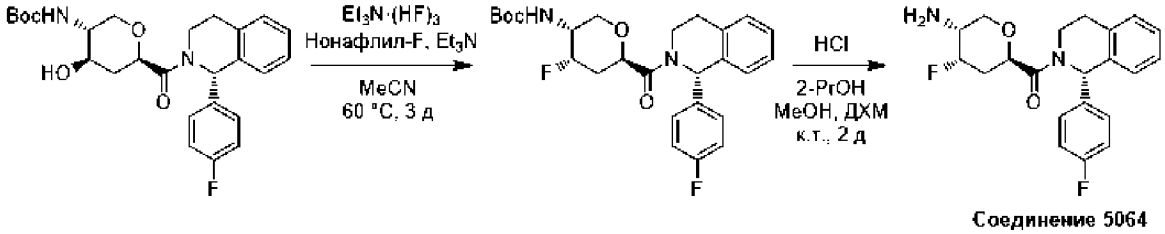
Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-этокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5063**).

Начиная с трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (69 мг, 0,142 ммоль), ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5063**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,10 мин., $(M+H)^+$=399 (способ P). СФХ: ВУ=3,91 мин., $(M+H)^+$=399 (способ F).

ПРИМЕР 47

Синтез ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5064)



Соединение 5064

Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-фтор-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((3*R*,4*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5057**, 114 мг, 0,242 ммоль), трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-фтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-фтор-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5069**).

ЖХМС: 95%, ВУ=2,19 мин., $(M+H)^+$=473 (способ A).

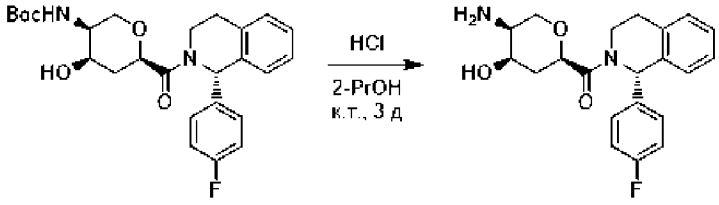
Синтез ((2R,4S,5R)-5-амино-4-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5064**).

Начиная с трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-фтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (50 мг, 0,106 ммоль), метанола и дихлорометана (чтобы растворить исходное вещество), ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5064**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**) и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 2% (7 М аммиак в метаноле) в дихлорметане).

ЖХМС: 98%, ВУ=1,04 мин., $(M+H)^+$=373 (способ P). СФХ: ВУ=3,43 мин., $(M+H)^+$=373 (способ AD).

ПРИМЕР 48

Синтез ((2*R*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5065)



Соединение 5065

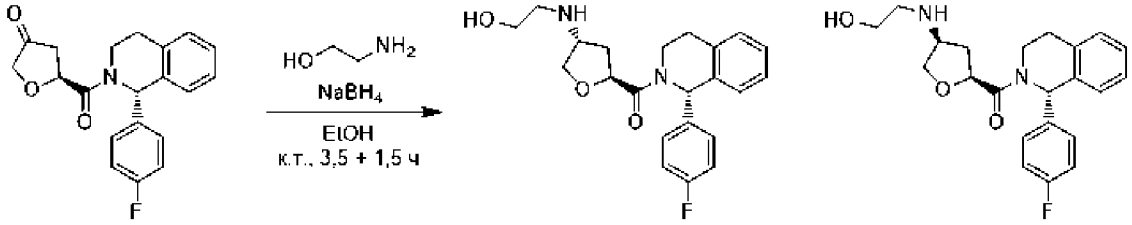
Синтез ((2R,4R,5S)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5065**).

Начиная с трет-бутил ((3*S*,4*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. **Соединение 5052**, 50 мг, 0,106 ммоль), ((2*R*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5065**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,00 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: ВУ=4,70 мин., $(M+H)^+$=371 (способ F).

ПРИМЕР 49

Синтез ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,4*R*)-4-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (Соединение 5066) и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,4*S*)-4-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (Соединение 5067)



Соединение 5066 **Соединение 5067**

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,4R)-4-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (**Соединение 5066**) и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,4S)-4-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метанона (**Соединение 5067**).

В атмосфере азота, этаноламин (0,029 мл, 0,486 ммоль) добавляли в раствор (*S*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (см. **Соединение 5004**, 150 мг, 0,442 ммоль) в этаноле (абсолютный, 3,0 мл). После 3,5 ч, $NaBH_4$ (21,74 мг, 0,575 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение

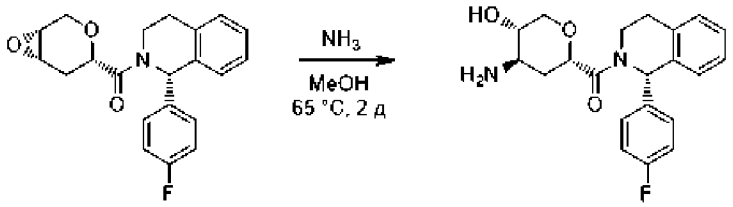
дополнительных 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (1 мл), этилацетатом (15 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл). Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1 до 7% (7М аммиак в метаноле) в дихлорметане). Продукт (109 мг) объединяли с продуктом из аналогичной реакции (64 мг) и очищали с помощью препаративной хиральной СФХ (способ BN) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,4*R*)-4-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метанон (**Соединение 5066**) в виде первого элюирующегося изомера после лиофилизации из смеси вода и ацетонитрил (1:3, 3 мл) и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,4*S*)-4-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидрофуран-2-ил)метанон (**Соединение 5067**) в виде второго элюирующегося изомера после лиофилизации из смеси вода и ацетонитрил (1:3, 3 мл).

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 96%, ВУ=1,00 мин., $(M+H)^+$=385 (способ P). СФХ: ВУ=3,73 мин., $(M+H)^+$=385 (способ AD).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 97%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=385 (способ P). СФХ: ВУ=4,31 мин., $(M+H)^+$=385 (способ AD).

ПРИМЕР 50

Синтез ((2*S*,4*R*,5*S*)-4-амино-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5068)



Соединение 5068

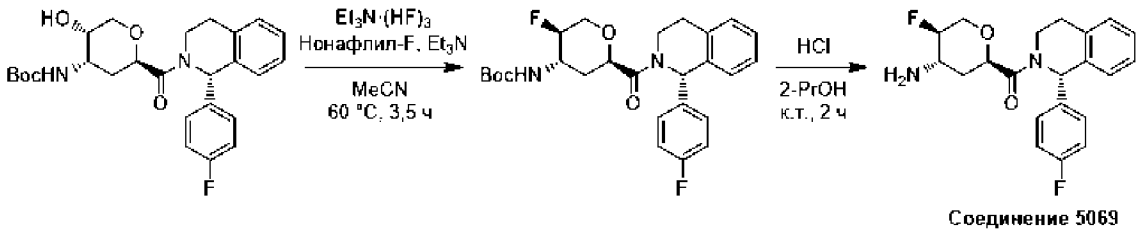
Синтез ((2S,4R,5S)-4-амино-5-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5068**).

Начиная с ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **Соединение 5072**, 75 мг, 0,212 ммоль), ((2*S*,4*R*,5*S*)-4-амино-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5068**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-амино-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **Соединение 5070**) без дополнительный очистки с помощью хиральной СФХ.

ЖХМС: 98%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: ВУ=3,65 мин., $(M+H)^+$=371 (способ W).

ПРИМЕР 51

Синтез ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5069)



Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-фтор-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

В атмосфере аргона в виале для микроволнового реактора, триэтиламин тригидрофторид (0,076 мл, 0,468 ммоль) и перфтор-1-бутансульфонил фторид (0,084 мл, 0,468 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5052**, 100 мг, 0,213 ммоль) и триэтиламина (0,196 мл, 1,407 ммоль) в безводном ацетонитриле (1,5 мл). Виалу герметично закрывали, переносили в предварительно нагретую до 60°C масляную баню, и перемешивали в течение 3,5 ч. После охлаждения смеси до комнатной температуры, ее выливали в смесь насыщенного водного $NaHCO_3$ и льда (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (2×10 мл) и объединенную фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 35% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-фтор-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,18 мин., $(M+H)^+$=473 (способ А).

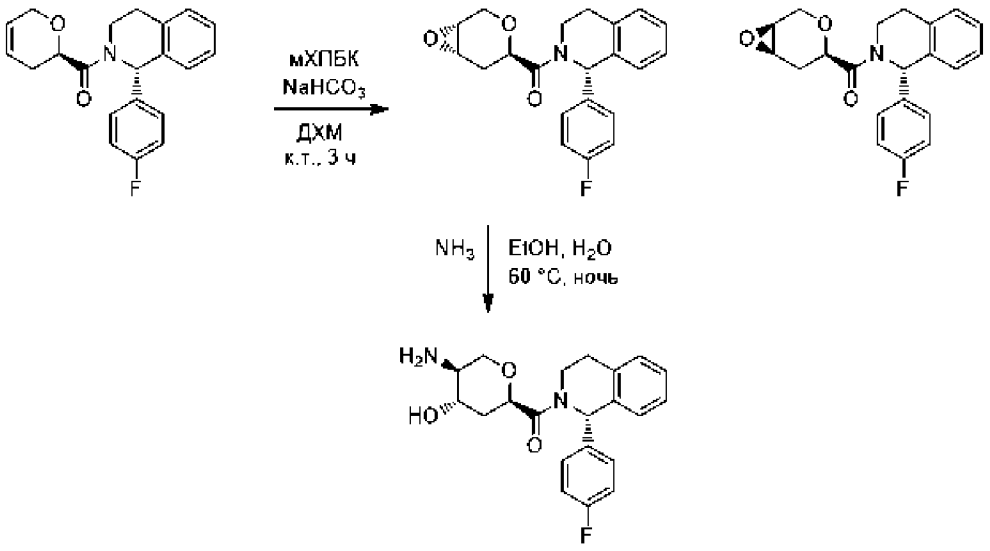
Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5069**).

Начиная с трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-фтор-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (36 мг, 0,076 ммоль), ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5069**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,07 мин., $(M+H)^+$=373 (способ Р). СФХ: ВУ=3,15 мин., $(M+H)^+$=373 (способ AD).

ПРИМЕР 52

Синтез ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5070)



Соединение 5070

Синтез ((1R,4R,6S)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона и ((1S,4R,6R)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

m-Хлорпербензойную кислоту (70%, 4,09 г, 16,60 ммоль) добавляли порциями к смеси ((*R*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **Соединение 5053**, 2,8 г, 8,30 ммоль) и $NaHCO_3$ (2,091 г, 24,90 ммоль) в дихлорметане(50 мл). После перемешивания смесь в течение 3 дней, ее разбавляли дихлорометаном (300 мл) и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$. Водную фазу экстрагировали дихлорометаном и объединенный органические слои промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде первого элюирующегося изомера и ((1*S*,4*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде второго элюирующегося изомера.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 88%, ВУ=2,01 мин., $(M+H)^+$=354 (способ A).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 95%, ВУ=1,96 мин., $(M+H)^+$=354 (способ A).

Синтез ((2R,4S,5S)-5-амино-4-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5070**).

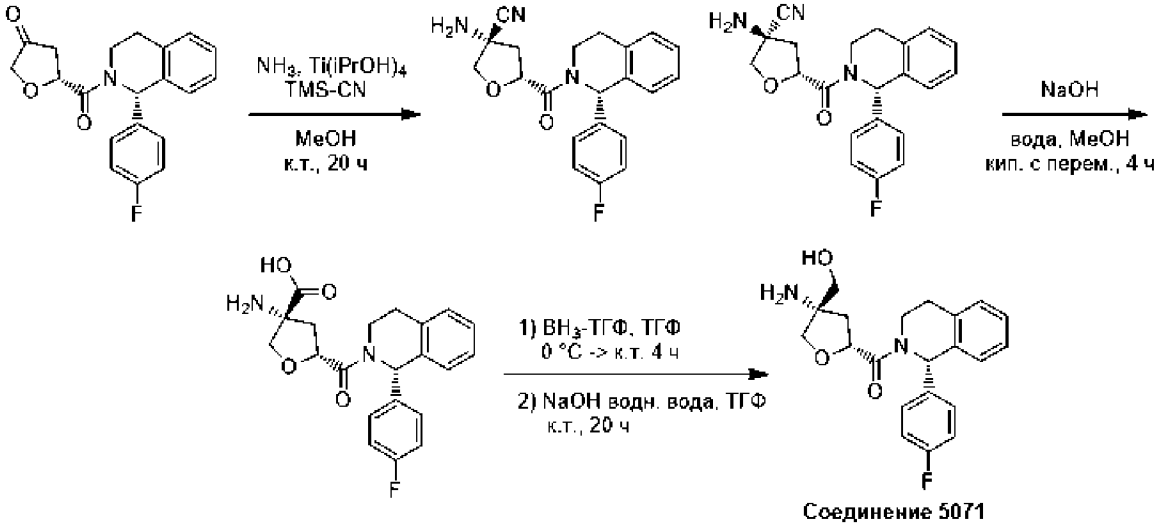
Аммиак (32% в вода, 517 мкл, 8,55 ммоль) добавляли в раствор ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (302 мг, 0,855 ммоль) в этаноле (12 мл) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0

мин 5% A; t=1 мин 10% A; t=16 мин 50% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 220 нм) и препаративной хиральной СФХ (способ AN) получая ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5070**) после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:1).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,00 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: ВУ=3,23 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AD).

ПРИМЕР 53

Синтез ((2*R*,4*S*)-4-амино-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5071)



Синтез (3S,5R)-3-амино-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбонитрила.

Титан(IV) изопропоксид (0,109 мл, 0,368 ммоль) добавляли в раствор (*R*)-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)дигидрофуран-3(2*H*)-она (см. **Соединение 50004**, 104 мг, 0,306 ммоль) в смеси метанол (экстра безводный, 2 мл) и аммиака в метаноле (7 М, 2 мл). После перемешивания в течение 4 ч, триметилсилил цианид (0,041 мл, 0,306 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным $NaHCO_3$ (0,5 мл) и экстрагировали дихлорометаном (20 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая (3*S*,5*R*)-3-амино-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил в виде первого элюирующегося изомера и (3*R*,5*R*)-3-амино-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбонитрил в виде второго элюирующегося изомера. Абсолютная конфигурация тетрагидрофуран-амина была задана произвольно.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 98%, ВУ=1,87 мин., $(M+H)^+$=366 (способ A), СФХ: 99%, ВУ=3,49 мин., $(M+H)^+$=366 (способ W).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 87%, ВУ=1,86 мин., $(M+H)^+$=366 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=4,06 мин., $(M+H)^+$=366 (способ W).

Синтез (3R,5R)-3-амино-5-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты

Натрий гидроксид (85 мг, 2,14 ммоль) добавляли в раствор (3*S*,5*R*)-3-амино-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбонитрила (78 мг, 0,213 ммоль) в смеси метанол и вода (1:1, 2 мл) и смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Растворители удаляли при пониженном давлении и водн. HCl (1 M) добавляли до pH~5. Смесь экстрагировали этилацетатом (4 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении получая (3*R*,5*R*)-3-амино-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту. Абсолютная конфигурация тетрагидрофуран-амина была задана произвольно.

ЖХМС: 89%, ВУ=1,72 мин., $(M+H)^+$=385 (способ A).

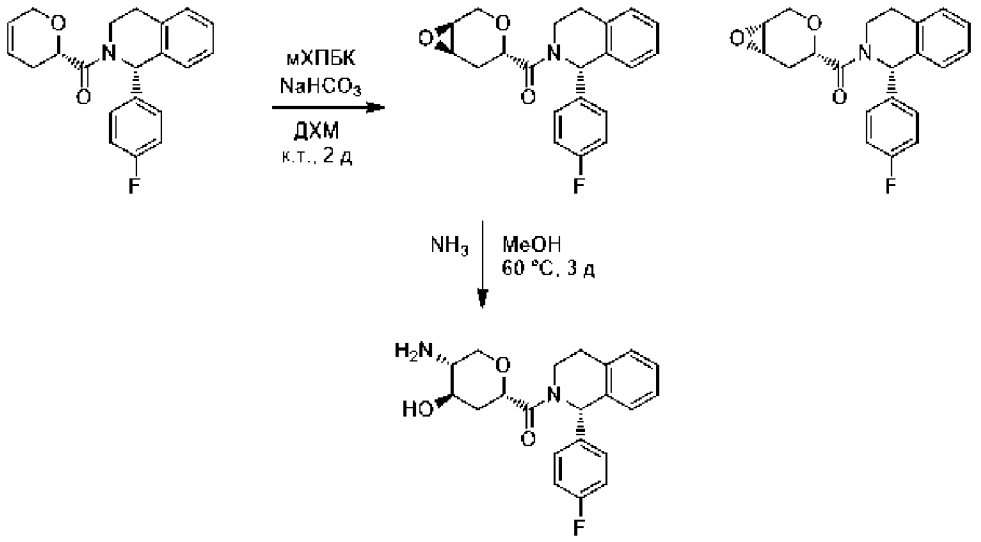
Синтез ((2R,4S)-4-амино-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5071**)

При 0 °C, комплекс боран-тетрагидрофуран (1 M в тетрагидрофуране, 0,293 мл, 0,293 ммоль) добавляли в раствор (3*R*,5*R*)-3-амино-5-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (45 мг, 0,117 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 4 мл). После 4 ч, водный NaOH (3 M, 1 мл) добавляли и перемешивание продолжали в течение 16 ч. Реакционную смесь насыщали Na_2CO_3 и продукт экстрагировали этилацетатом (10 мл). Органический слой сушили в течение Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 5% A; t=16 мин 40% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 220/216 нм). Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (3 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((2*R*,4*S*)-4-амино-4-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5071**). Абсолютная конфигурация тетрагидрофуран-амина была задана произвольно.

ЖХМС: 95%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: 97%, ВУ=3,45 мин., $(M+H)^+$= 371 (способ W).

ПРИМЕР 54

Синтез ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5072)



Соединение 5072

Синтез ((1S,4S,6R)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона и ((1R,4S,6S)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Начиная с ((*S*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (2,71 г, 8,03 ммоль), ((1*S*,4*S*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде первого элюирующегося изомера на силикагеле и ((1*R*,4*S*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде второго элюирующегося изомера на силикагеле получали как описано для ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона и ((1*S*,4*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 84%, ВУ=2,00 мин., $(M+H)^+$=354 (способ A).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 96%, ВУ=1,97 мин., $(M+H)^+$=354 (способ A).

Синтез ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-амино-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5072***).*

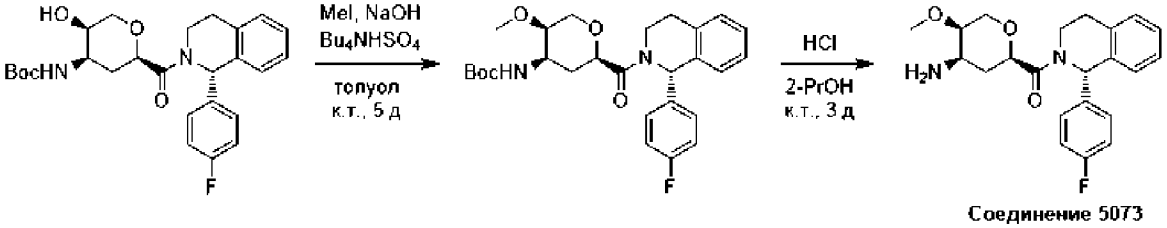
((1*S*,4*S*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (200 мг, 0,447 ммоль) растворяли в аммиаке (7 М в метанол, 10 мл, 70 ммоль). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали до 60°C и перемешивали в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0,5 to 8% (7М аммиак в метаноле) в дихлорметане) и часть продукта (45 мг из 145 мг) растворяли в метаноле, и помещали на SCX-2 колонку (6 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт (35 мг)

объединяли с аналогично полученной порцией (53 мг) и очищали с помощью препаративной хиральной СФХ (способ AN) получая ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5072**) после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:3, 3 мл).

ЖХМС: 98%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P). СФХ: ВУ=3,35 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AD).

ПРИМЕР 55

Синтез ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5073)



Соединение 5073

Синтез трет-бутил ((2R,4R,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

Начиная с трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*R*)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5052**, 35 мг, 0,074 ммоль), трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат получали согласно способу описанному для трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5062**).

ЖХМС: 95%, ВУ=2,15 мин., $(M+Na)^+$=507 (способ A).

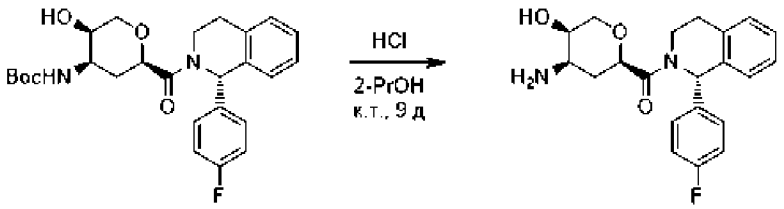
Синтез ((2R,4R,5R)-4-амино-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5073**).

Начиная с трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (34 мг, 0,070 ммоль), ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5073**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,05 мин., $(M+H)^+$=385 (способ P).

ПРИМЕР 56

Синтез ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5074)



Соединение 5074

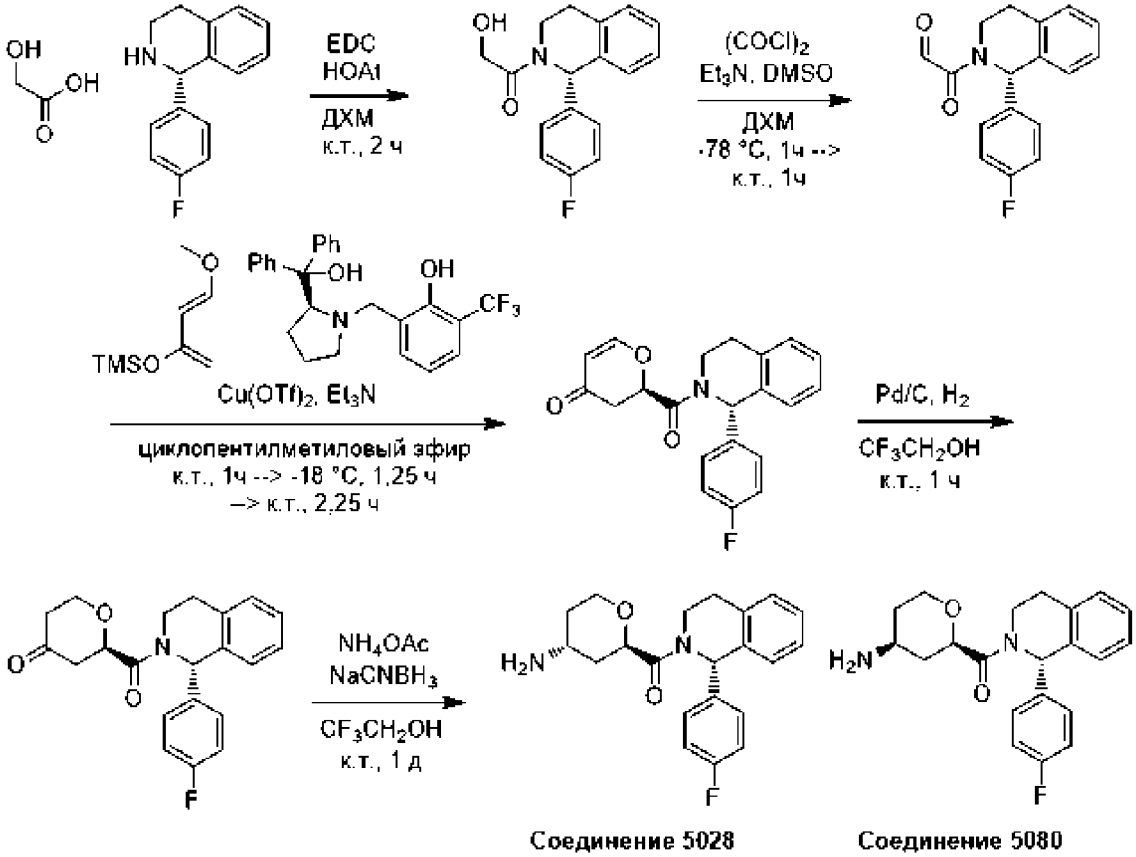
Синтез ((2R,4R,5R)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5074**).

Начиная с трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. **Соединение 5052**, 22 мг, 0,047 ммоль), ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5074**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5043**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,00 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P).

ПРИМЕР 57

Синтез ((2*R*,4*R*)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5028) и ((2*R*,4*S*)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5080)



Соединение 5028 **Соединение 5080**

Синтез (S)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-гидроксиэтан-1-она.

N-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (2,320 г, 12,10 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (0,150 г, 1,100 ммоль) добавляли в раствор (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (2,5 г, 11,00 ммоль) и гликолевой кислоты (0,725 мл, 12,10 ммоль) в дихлорметане (20 мл). После 2 ч, смесь разбавляли водой и слои разделяли с помощью фильтра для фазового разделения. Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10 до 60% этилацетата в гептане) получая (*S*)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-2-гидроксиэтан-1-он.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,90 мин., $(M+H)^+$=286 (способ А).

Синтез (S)-2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)-2-оксоацетальдегида.

В атмосфере азота при -78 °C, в раствор диметилсульфоксида (0,850 мл, 11,97 ммоль) в дихлорметане (15,0 мл) добавляли по каплям в раствор оксалил хлорида (0,685 мл, 7,98 ммоль) в дихлорметане (безводный, 7,5 мл). После 20 мин, раствор (*S*)-1-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-2-гидроксиэтан-1-она (1,138 г, 3,99 ммоль) в дихлорметане (7,5 мл) добавляли по каплям и после дополнительных 30 мин, триэтиламин (2,77 мл, 19,94 ммоль). После 30 мин, реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между водой (50 мл) и дихлорометаном (50 мл) и водную фазу экстрагировали дихлорометаном (15 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Часть остатка очищали с помощью основной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 20% А; t=17 мин 50% А; t=18 мин 100% А; t=23 мин 100% А; детекция: 220 нм) получая (*S*)-2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-2-оксоацетальдегид после лиофилизации фракций, содержащих продукт.

ЖХМС: 97%, ВУ=1,93 мин., $(M+H_2O$ (гидрат кетона)$+H)^+$=302 (способ В).

Синтез (R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиран-4-она.

В атмосфере азота в виалу для микроволнового реактора, добавляли медь(II) трифлат (38,3 мг, 0,106 ммоль) к перемешиваемому раствору (*S*)-2-((2-(гидроксидифенилметил)пирролидин-1-ил)метил)-6-(трифторметил)фенола (45,3 мг, 0,106 ммоль) и триэтиламина (0,015 мл, 0,106 ммоль) в циклопентил метил эфире (8,0 мл). Реакционную виалу герметично закрывалисептой и перемешивали в течение 1 ч. (*S*)-2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-2-оксоацетальдегид (200 мг, 0,706 ммоль) и порошковые 4Å молекулярные сита (400 мг) добавляли и реакционную смесь охлаждали до -18°C и перемешивали в течение 30 мин. Затем (E)-((4-метоксибута-1,3-диен-2-ил)окси)триметилсилан (0,241 мл, 1,235 ммоль) добавляли по каплям. Перемешивание

продолжали в течение 45 мин, после чего смеси позволили медленно нагреться до комнатной температуры. После 2,25 ч, реакционную смесь охлаждали в бане лед/вода и гасили по каплям добавляя трифторуксусную кислоту (0,135 мл, 1,765 ммоль). После 5 мин, реакционную виалу помещали в морозилку на ночь. После нагрева до комнатной температуры, смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через короткую колонку с Целитом. Остаток промывали этилацетатом (2×5 мл) и объединенные фильтраты промывали насыщенным водным Na_2CO_3 (12,5 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (12,5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (12,5 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) получая (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2,3-дигидро-4*H*-пиран-4-он содержащий минорное количество (*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2,3-дигидро-4*H*-пиран-4-она.

ЖХМС: 95%, ВУ=1,99 мин., $(M+H)^+$=352 (способ А).

Синтез (R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4H-пиран-4-она.

Палладий на угле (10% масс., содержащим 50% вода, 72,7 мг, 0,068 ммоль) добавляли в раствор (*R*)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2,3-дигидро-4*H*-пиран-4-она (240 мг, 0,683 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (7,5 мл). Смесь гидрировали при комнатной температуре и давлении окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали через нейлоновый, 0,45 мкм фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) и препаративной хиральной СФХ (способ AM) получая (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пиран-4-он

ЖХМС: 99%, ВУ=2,01 мин., $(M+H)^+$=354 (способ А). СФХ: ВУ=3,79 мин., $(M+H)^+$=354 (способ AD

Синтез ((2R,4R)-4-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5028**) и ((2R,4S)-4-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5080**).

Аммоний ацетат (262 мг, 3,40 ммоль) добавляли в раствор (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пиран-4-она (120 мг, 0,340 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (4,0 мл). После перемешивания в течение ночи, добавляли натрий цианоборогидрид (64,0 мг, 1,019 ммоль) и после 2 ч добавляли дополнительное количество натрий цианоборогидрида (64,0 мг, 1,019 ммоль). После адополнительных 2 ч, добавляли аммоний ацетат (262 мг, 3,40 ммоль) и после еще одного часа, добавляли натрий цианоборогидрид (64,0 мг, 1,019 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 1 ч после чего реакционную смесь очищали с помощью кислотной

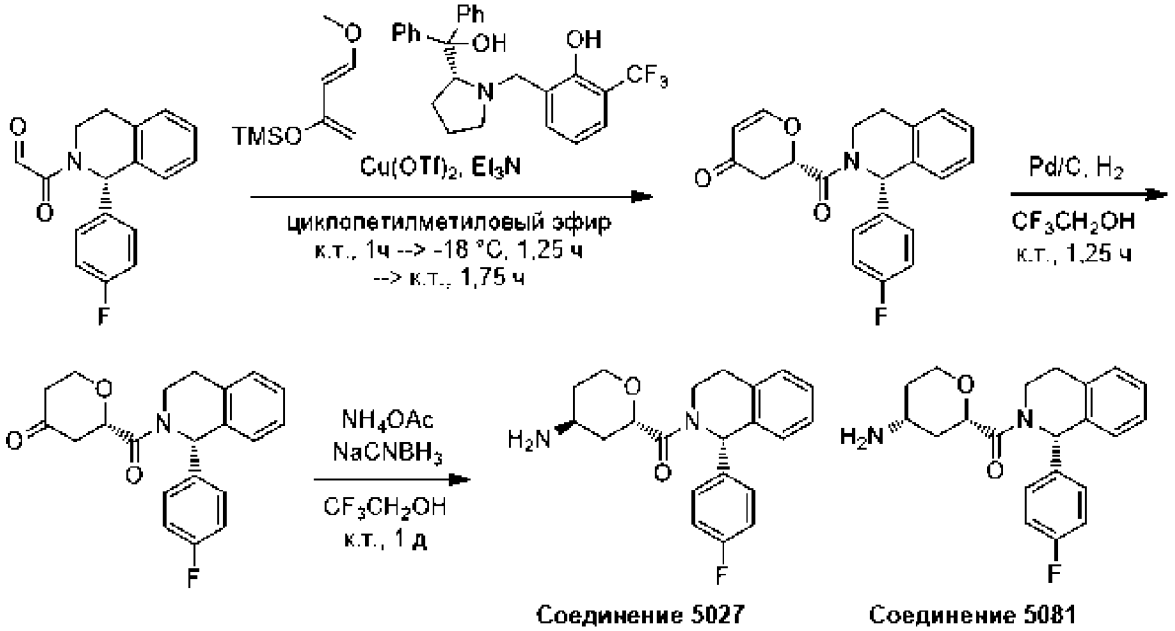
препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 5% A; t=2 мин 10% A; t=17 мин 50% A; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм) и препаративной хиральной СФХ (способ AL) получая ((2*R*,4*R*)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5028**) в виде первого элюирующегося в СФХ изомера и ((2*R*,4*S*)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5080**) в виде второго элюирующегося в СФХ изомера, оба после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (3:2, 2,5 мл).

Соединение 5028: ЖХМС: 99%, ВУ=1,06 мин., $(M+H)^+$=355 (способ P). СФХ: ВУ=4,24 мин., $(M+H)^+$=355 (способ F).

Соединение 5080: ЖХМС: 99%, ВУ=1,04 мин., $(M+H)^+$=355 (способ P). СФХ: ВУ=4,58 мин., $(M+H)^+$=355 (способ F).

ПРИМЕР 58

Синтез ((2*S*,4*S*)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5027) и ((2*S*,4*R*)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5081)



Соединение 5027 **Соединение 5081**

Синтез (S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2,3-дигидро-4H-пиран-4-она.

Начиная с (*R*)-2-((2-(гидроксидифенилметил)пирролидин-1-ил)метил)-6-(трифторметил)фенола (74,4 мг, 0,175 ммоль) и (*S*)-2-(1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)-2-оксоацетальдегида (330 мг, 1,165 ммоль), (*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2,3-дигидро-4*H*-пиран-4-он (207 мг) в виде смеси с (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2,3-дигидро-4*H*-пиран-4-оном получали согласно способу описанному для (*R*)-2-((*S*)-1-(4-

фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2,3-дигидро-4*H*-пиран-4-она (см. **Соединение 5028**).

ЖХМС: 98%, ВУ=1,98 мин., $(M+H)^+$=352 (способ A).

Синтез (S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4H-пиран-4-она.

Начиная с (*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2,3-дигидро-4*H*-пиран-4-она в виде смеси с (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2,3-дигидро-4*H*-пиран-4-оном (205 мг, 0,583 ммоль), (*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пиран-4-он получали согласно способу описанному для (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пиран-4-она (см. **Соединение 5028**).

ЖХМС: 99%, ВУ=2,00 мин., $(M+H)^+$=354 (способ A). СФХ: ВУ=3,48 мин., $(M+H)^+$=354 (способ AD).

Синтез ((2S,4S)-4-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5027**) и ((2S,4R)-4-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5081**).

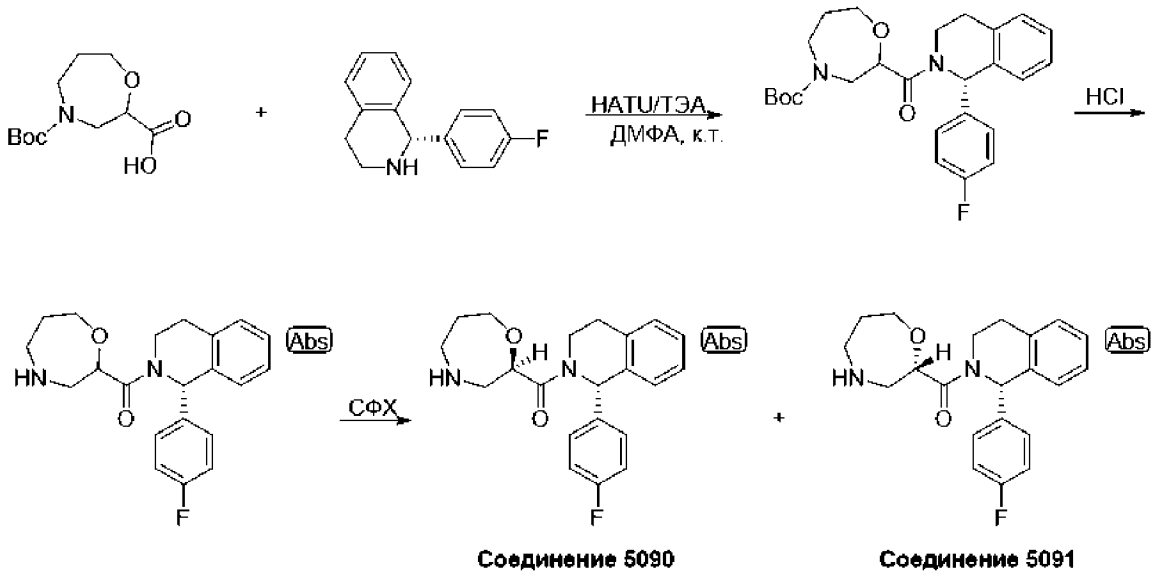
Начиная с (*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пиран-4-она (80 мг, 0,226 ммоль), ((2*S*,4*S*)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5027**,) в виде первого элюирующегося в СФХ изомера и ((2*S*,4*R*)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5081**,) в виде второго элюирующегося в СФХ изомера получали как описано для ((2*R*,4*R*)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5028**).

Соединение 5027: ЖХМС: 99%, ВУ=1,06 мин., $(M+H)^+$=355 (способ P). СФХ: ВУ=3,84 мин., $(M+H)^+$=355 (способ AD).

Соединение 5081: ЖХМС: 99%, ВУ=1,04 мин., $(M+H)^+$=355 (способ P). СФХ: ВУ=4,11 мин., $(M+H)^+$=355 (способ F).

ПРИМЕР 59

Синтез Соединения 5090 и Соединения 5091



Стадия 1: В раствор (S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (470 мг, 1,6 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли 4-(трет-бутоксикарбонил)-1,4-оксазепан-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,81 ммоль), HATU (456 мг, 1,2 ммоль) и TEA (0,3 мл, 2 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли ЭА (10 мл) и промывали насыщенным NH_4Cl (2×10 мл) после этого промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×10 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в vacuo. Остаток очищали с помощью преп-ВЭЖХ получая трет-бутил 2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат.

ЖХМС: $(M+H)^+$= 455,1; чистота=100% (214 нм); Время удержания=1,77 мин. Способ C1

Стадия 2: В круглодонную колбу с раствором HCl в диоксане (4,0M, 10 мл) добавляли трет-бутил 2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат (320 мг, 0,70 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали получая остаток, который очищали с помощью преп-ВЭЖХ получая ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(1,4-оксазепан-2-ил)метанон.

ЖХМС: $(M+H)^+$= 355,1; чистота=100% (214 нм); Время удержания=1,47 мин. Способ C1

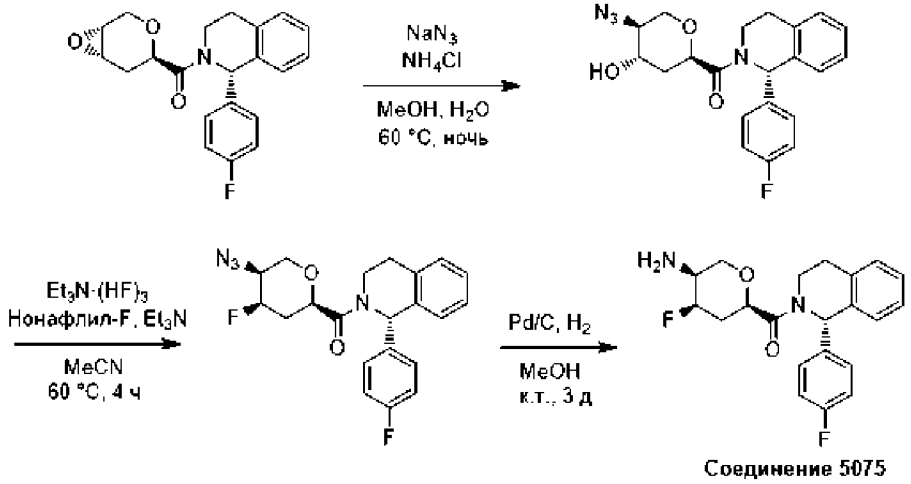
Диастереомеры разделяли хиральной СФХ элюируя CO2/IPA(0,2%аммиак в метаноле)=50/50 над Daicel® OZ колонкой (20×250 мм, 10мкм) получая ***Соединение 5091*** и ***Соединение 5090.*** Стереохимическое определение (S) при 1 позиции тетрагидроизохинолина основано на энантиомерно чистых исходных материалах; стереохимическая конфигурация при хиральном центре на 7-членном кольце присвоена произвольно.

Соединение 5090: ЖХМС:$(M+H)^+$= 355,0 чистота=100% (214 нм); Время удержания=1,74 мин. Способ C1. Хиральная СФХ: CO_2/ MeOH 0,2%MA= 60/40 на Daicel® OZ колонке (4,6*100мм, 3 мкм), время удержания=2,009 мин, 100% ее.

Соединение 5091: ЖХМС: $(M+H)^+$= 355,0; чистота=100% (214 нм); Время удержания=1,73 мин. Способ C1. Хиральная СФХ: CO_2/MeOH 0,2%MA=60/40 на Daicel® OZ колонке (4,6*100мм, 3 мкм), время удержания=1,935 мин, 100% ее.

ПРИМЕР 60

((2*R*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5075)



Соединение 5075

Синтез ((2R,4S,5S)-5-азидо-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Аммоний хлорид (0,605 г, 11,32 ммоль) и азида натрия (1,472 г, 22,64 ммоль) добавляли в раствор ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **СОЕДИНЕНИЕ 5070**, 0,80 г, 2,264 ммоль) в смеси метанол (100 мл) и вода (12,5 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-азидо-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 92%, ВУ=2,04 мин., $(M+H)^+$=397 (способ А).

Синтез ((2R,4R,5S)-5-азидо-4-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

В атмосфере аргона, триэтиламин (0,174 мл, 1,249 ммоль), триэтиламин тригидрофторид (0,068 мл, 0,416 ммоль) и перфтор-1-бутансульфонил фторид (0,075 мл, 0,416 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-азидо-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (75 мг, 0,189 ммоль) в ацетонитриле (безводный, 2 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем, смесь позволили охладиться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,087

мл, 0,624 ммоль), триэтиламин тригидрофторида (0,034 мл, 0,208 ммоль) и перфтор-1-бутансульфонил фторида (0,037 мл, 0,208 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливалина ледяной насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенный органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая ((2*R*,4*R*,5*S*)-5-азидо-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (50% чистый, 50 мг).

ЖХМС: 91%, ВУ=2,19 мин., $(M+H)^+$=399 (способ A). СФХ: 50%, ВУ=2,10 мин., $(M+H)^+$=399 (способ AD).

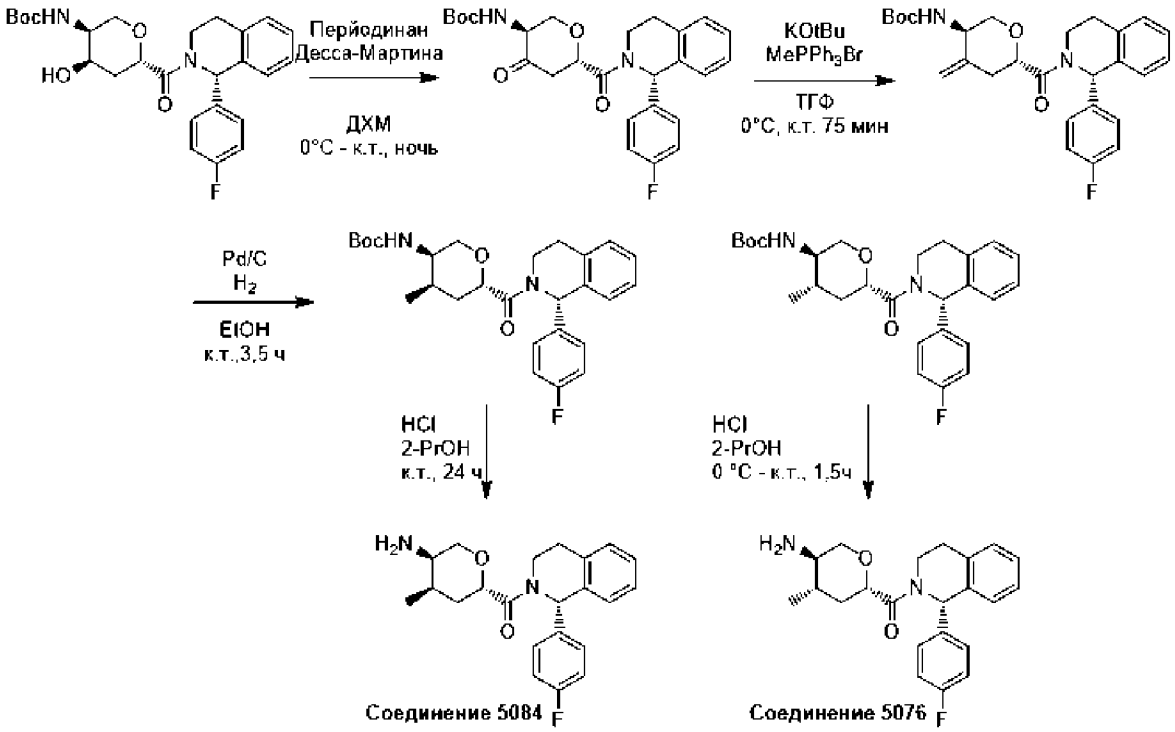
Синтез ((2R,4R,5S)-5-амино-4-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5075**).

Раствор ((2*R*,4*R*,5*S*)-5-азидо-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (50% чистый, 50 мг, 0,063 ммоль) в метаноле (экстра безводный, 5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащим 50% вода, 26,7 мг, 0,013 ммоль) и атмосферном давлении водорода. После 3 дней, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью основной 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=23 мин 100% A; детекция: 220 нм) получая ((2*R*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5075**).

ЖХМС: 97%, ВУ=1,22 мин., $(M+H)^+$=373 (способ P). СФХ: 92%, ВУ=3,20 мин., $(M+H)^+$=373 (способ W).

ПРИМЕР 61

((2*S*,4*R*,5*R*)-5-амино-4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5084) и ((2*S*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5076)



Синтез трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

При 0 °C, перйодинан Десса-Мартина (191 мг, 0,450 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*S*,4*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5053, 200 мг, 0,409 ммоль) в дихлорметане(безводный, 4,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем, смесь разбавляли смесью насыщенного водного $NaHCO_3$ и насыщенного водного $Na_2S_2O_3$ (1/1 (об./об.), 5 мл) и активно перемешивали в течение 15 мин. Смесь дополнительно разбавляли дихлорометаном (10 мл) и смесью насыщенного водного $NaHCO_3$ и насыщенного водного $Na_2S_2O_3$ (1/1 (об./об.), 5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорометаном (5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1 to 35% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 83%, ВУ=2,16 мин., $(M+Na)^+$=491 и 16% гидратированный продукт ВУ=2,03 мин., $(M+Na)^+$=509 (способ А).

Синтез трет-бутил ((3R,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилентетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата

При 0 °C, калий трет-бутилат (1,0 М раствор в трет-бутаноле, 0,423 мл, 0,423 ммоль) добавляли к суспензии метилтрифенилфосфоний бромида (176 мг, 0,493 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 2,4 мл). После 30 мин, раствор трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-оксотетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат (165 мг, 0,352 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 1,2 мл) добавляли по

каплям и смесь перемешивали в течение 75 мин. Затем, реакционную смесь фильтровали через Целит и промывали тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10 до 45% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилентетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 93%, ВУ=2,20 мин., $(M+H)^+$=467 (способ А).

Синтез трет-бутил ((3R,4R,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата и трет-бутил ((3R,4S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилтетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Раствор ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилентетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (133 мг, 0,285 ммоль) в этаноле (2,0 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащий 50% воды, 60,7 мг, 0,029 ммоль) и атмосферном давлении водорода. После 3,5 ч, реакционную смесь фильтровали через Целит и осадок на фильтре промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10 до 35% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*R*,4*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат в виде первого элюирующегося изомера и трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат в виде второго элюирующегося изомера.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,26 мин., $(M+H)^+$=469 (способ А).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 97%, ВУ=2,20 мин., $(M+H)^+$=469 (способ А).

Синтез ((2S,4R,5R)-5-амино-4-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5084**).

HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 83 мкл, 0,46 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (9,0 мг, 0,019 ммоль) в 2-пропаноле (0,2 мл) и перемешивали в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (2 мл) и насыщенным водным Na_2CO_3 (1 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорометаном (2×2 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((2*S*,4*R*,5*R*)-5-амино-4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5084**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,06 мин., $(M+H)^+$=369 (способ P). СФХ: ВУ=3,76 мин., $(M+H)^+$=369 (способ W).

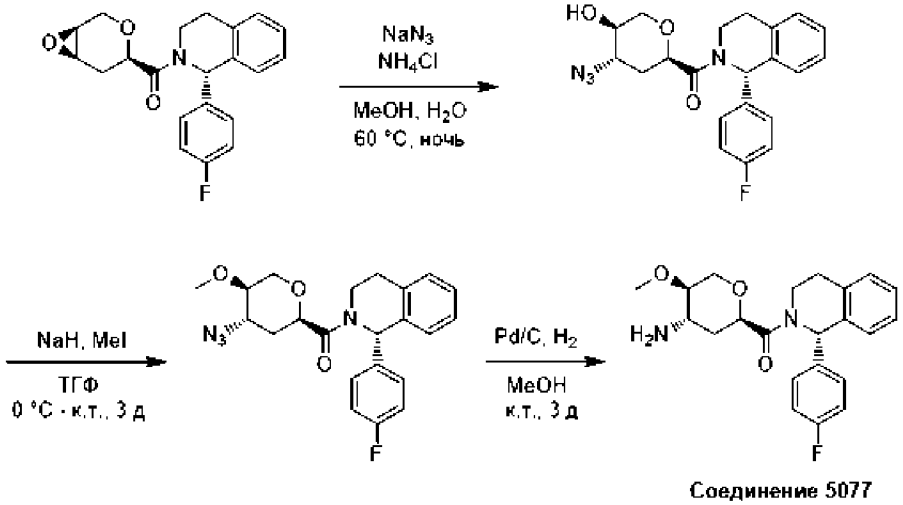
Синтез ((2S,4S,5R)-5-амино-4-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5076**).

При 0 °C, HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,854 мл, 4,70 ммоль) добавляли к трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамату (44,0 мг, 0,094 ммоль). После 5 мин, реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (7 мл) и насыщенным водным Na_2CO_3 (4 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорометаном (2×3 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и помещали на SCX-2 колонку (6 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (1 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((2*S*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5076**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,06 мин., $(M+H)^+$=369 (способ P). СФХ: ВУ=3,79 мин., $(M+H)^+$=369 (способ W).

ПРИМЕР 62

((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5077)



Соединение 5077

Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Аммоний хлорид (0,103 г, 6,04 ммоль) и азида натрия (0,786 г, 12,1 ммоль) добавляли в раствор ((1*S*,4*R*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 0,427 г, 1,208 ммоль) в смеси метанол (50 мл) и вода (6,25 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную

смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 100%, ВУ=2,04 мин., $(M+H)^+$=397 (способ А).

Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 17,7 мг, 0,443 ммоль), а затем йодометан (22,1 мкл, 0,354 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (70 мг, 0,177 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 6 мл). Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водный $KHSO_4$ (0,1 М) и экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенный органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,18 мин., $(M+H)^+$=411 (способ А).

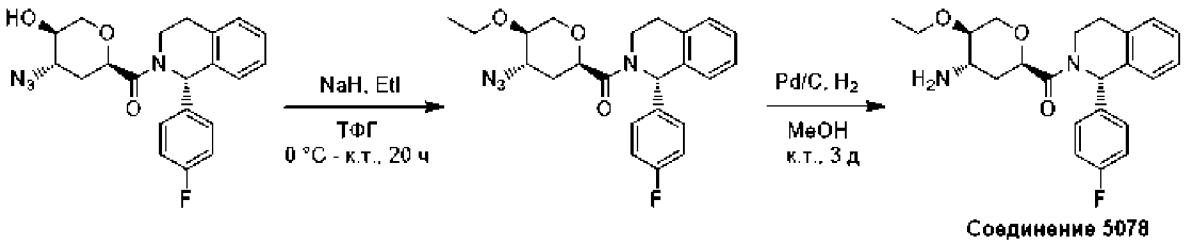
Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5077**).

Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (51,7 мг, 0,126 ммоль) в метаноле (экстра безводный, 5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащий 50% воды, 26,8 мг, 0,013 ммоль) и атмосферном давлении водорода. После 3 дней, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью основной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 20% А; t=17 мин 60% А; t=18 мин 100% А; t=23 мин 100% А; детекция: 220 нм) получая ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5077**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,25 мин., $(M+H)^+$=385 (способ Р).

ПРИМЕР 63

((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5078)



Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-этокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 12,6 мг, 0,315 ммоль), а затем йодэтан (20 мкл, 0,252 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **СОЕДИНЕНИЕ 5077**, 50 мг, 0,126 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 4 мл). Реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Затем, дополнительную порцию гидрида натрия (60% дисперсия в масле, 12,6 мг, 0,315 ммоль) и йодоэтана (20 мкл, 0,252 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водный $KHSO_4$ (0,1 М) и экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенный органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 98%, ВУ=2,25 мин., $(M+H)^+$=425 (способ А).

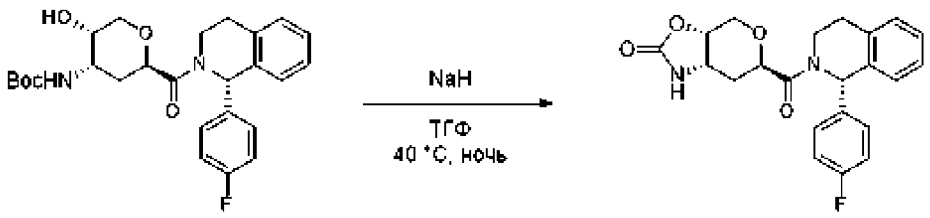
Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-этокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5078**).

Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (53 мг, 0,126 ммоль) в метаноле (экстра безводный, 5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащий 50% воды, 26,8 мг, 0,013 ммоль) и атмосферном давлении водорода. После 3 дней, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью основной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 20% А; t=17 мин 60% А; t=18 мин 100% А; t=23 мин 100% А; детекция: 220 нм) получая ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5078**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,21 мин., $(M+H)^+$=399 (способ Р).

ПРИМЕР 64

(3a*S*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[4,3-d]оксазол-2-он (СОЕДИНЕНИЕ 5079)



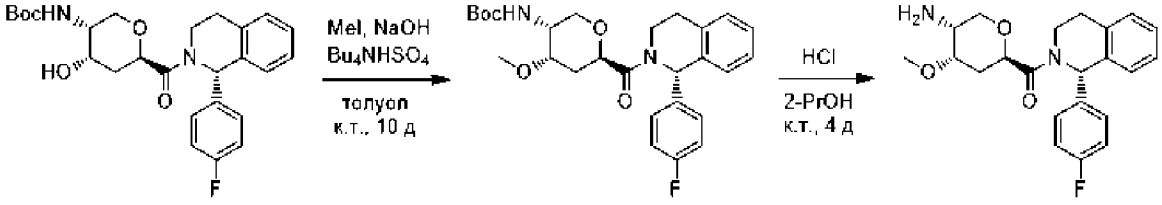
Соединение 5079

Гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 25,5 мг, 0,638 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидроксителрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. Соединение 5052, 300 мг, 0,638 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 15 мл) и смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорометаном (25 мл) и насыщенный водный NH_4Cl (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорометаном (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40 до 100% этилацетата в гептане) получая (3a*S*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[4,3-d]оксазол-2-он.

ЖХМС: 100%, ВУ=1,51 мин., $(M+H)^+$=397 (способ Р).

ПРИМЕР 65

((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (СОЕДИНЕНИЕ 5082)



Соединение 5082

Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Тетрабутиламмоний гидросульфат (7,3 мг, 0,022 ммоль), а затем водный NaOH (50% масс., 11,7 мкл, 0,223 ммоль) и метил йодид (21 мкл, 0,335 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидроксителрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. Соединение 5052, 35 мг, 0,074 ммоль) в толуоле (3 мл). После перемешивания в течение 3 дней, дополнительные количества водного NaOH (50% масс., 11,7 мкл, 0,223 ммоль) и метил йодида (21 мкл, 0,335 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 7 дней. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (5 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,24 мин., $(M+H)^+$=485 (способ A).

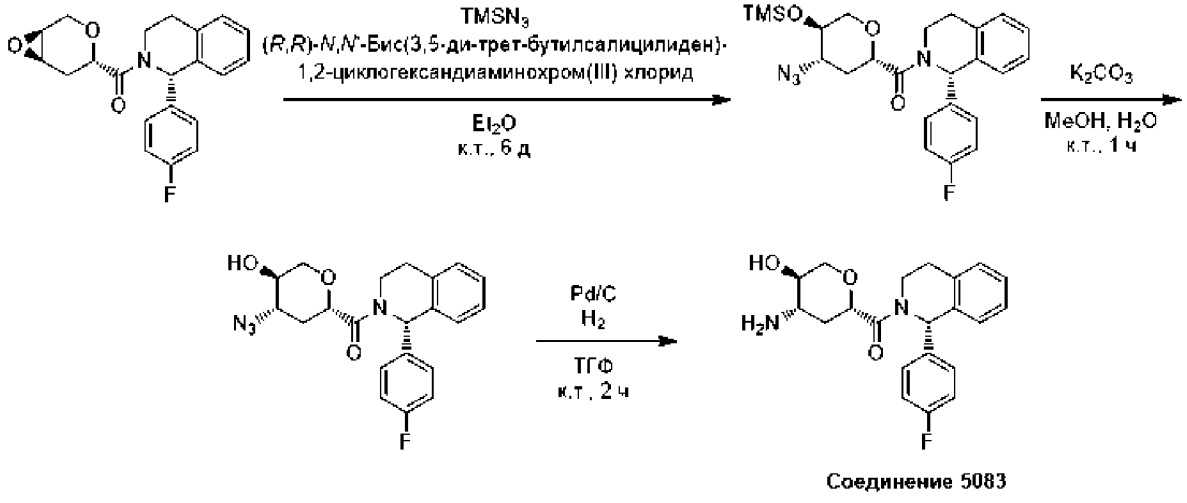
Синтез ((2R,4S,5R)-5-амино-4-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5082**).

HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,2 мл, 1,1 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (34 мг, 0,070 ммоль) в 2-пропаноле (2,0 мл). После 3 дней, дополнительное количество HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,2 мл, 1,1 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение еще 1 дня. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (10 мл) и нейтрализировали насыщенным водным $NaHCO_3$. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (1,5 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:3, 3 мл) получая ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5082**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,05 мин., $(M+H)^+$=385 (способ P).

ПРИМЕР 66

((2*S*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5083)



Синтез ((2S,4S,5R)-4-азидо-5-((триметилсилил)окси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

В атмосфере азота, ((1*S*,4*S*,6*R*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (см. Соединение 5072**,** 305 мг, 0,863 ммоль добавляли к темно-красной суспензии (*R, R*)-*N, N'*-бис(3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)-1,2-циклогександиаминохром(III) хлорида (10,91 мг, 0,017 ммоль) в диэтиловом эфире (безводный, 1,2 мл). Полученную густую оранжевую суспензию перемешивали в течение 15 мин после чего добавляли триметилсилил азид (0,127 мл, 0,906

ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи после чего добавляли дополнительную порцию триметилсилил азида (0,089 мл, 0,636 ммоль). Перемешивание продолжали в течение 5 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 6 to 16% этилацетата в гептане) получая ((2*S*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-((триметилсилил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 62%, ВУ=2,34 мин., $(M+H)^+$=469 и 38% продукт-ТМС, ВУ=2,00 мин., $(M+H)^+$=397 (способ А).

Синтез ((2S,4S,5R)-4-азидо-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Калий карбонат (80 мг, 0,578 ммоль) добавляли в раствор ((2*S*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-((триметилсилил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (91,5 мг, 0,193 ммоль) в смеси метанол (3,0 мл) и вода (0,375 мл). После перемешивания в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (30 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорометаном (10 мл) и объединенный органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 15 to 50% этилацетата в гептане) получая ((2*S*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 100%, ВУ=2,03 мин., $(M+H)^+$=397 (способ А).

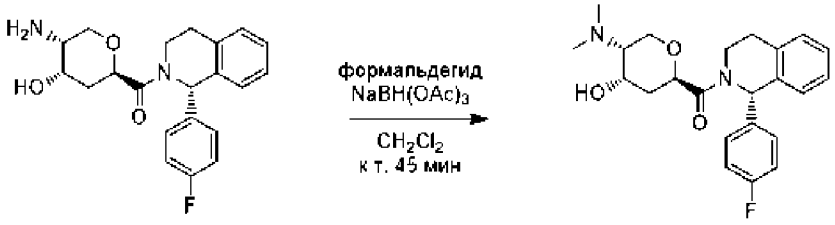
Синтез ((2S,4S,5R)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5083**).

Раствор ((2*S*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (27,0 мг, 0,067 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мкл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащий 50% воды, 14,35 мг, 6,74 мкмоль) и атмосферном давлении водорода. После 2 ч, реакционную смесь фильтровали через Целит и осадок на фильтре промывали тетрагидрофураном. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (7 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((2*S*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5083**).

ЖХМС: 98%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=371 (способ Р). СФХ: 100%, ВУ=3,77 мин., $(M+H)^+$=371 (способ AD).

ПРИМЕР 67

((2*S*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5085)



Соединение 5052 Соединение 5085

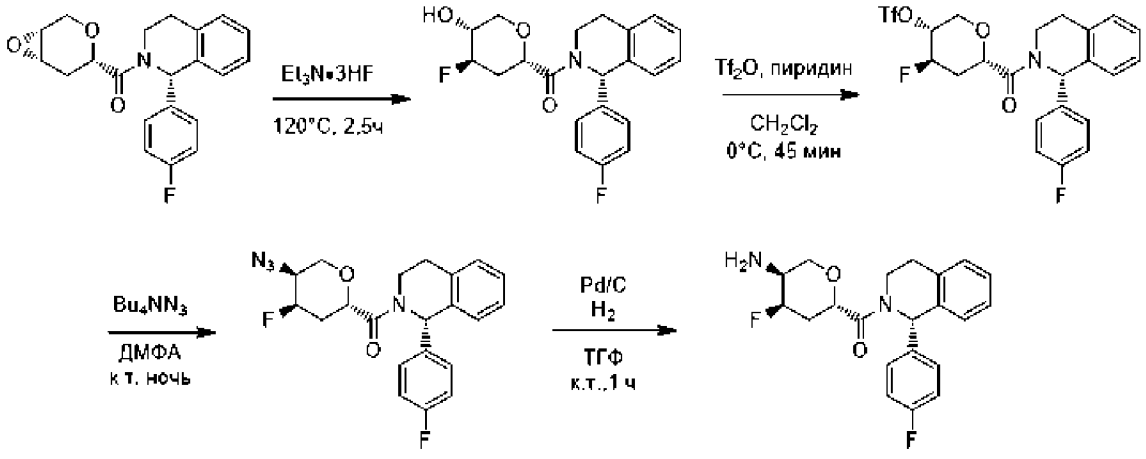
Синтез ((2R,4S,5R)-5-(диметиламино)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5085**).

Формальдегид (37% масс. раствор в воде стабилизированный 10-15% метанола, 8,5 мкл, 0,113 ммоль), а затем натрий триацетоксиборогидрид (34,3 мг, 0,162 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона ((см. Соединение 5052**,** 60 мг, 0,162 ммоль) в дихлорметане (1 мл). После 30 мин, дополнительную добавляли порцию формальдегида (37% масс. раствор в воде стабилизированный 10-15% метанола, 0,037 мл, 0,486 ммоль) и натрий триацетоксиборогидрид (103 мг, 0,486 ммоль). После 15 мин, реакционную смесь разделяли между дихлорометаном (5 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл). Органический слой отделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл), помещали на SCX-2 колонку и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (1,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:2, 3 мл) получая ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(диметиламино)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5085**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=399 (способ Р).

ПРИМЕР 68

((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (СОЕДИНЕНИЕ 5086)



Соединение 5086

Синтез ((2S,4R,5R)-4-фтор-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

В виалу для микроволнового реактора, триэтиламин тригидрофторид (363 мкл, 2,228 ммоль) добавляли к ((1*R*,4*S*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (см. Соединение 5072, 175 мг, 0,495 ммоль). Виалу герметично закрывали и помещали в преварительно нагретую до 120°C пещаную баню. После 2,5 ч, реакционную смесь разбавляли ледяной водой (около 1 мл) и дихлорометаном (2 мл), а затем медленно добавляли насыщенный водный $NaHCO_3$ (4 мл). Смесь дополнительно разбавляли дихлорометаном (10 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (2 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорометаном (10 мл) и объединенный органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 15 to 55% этилацетата в гептане) и препаративной хиральной СФХ (способ Y) получая ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,01 мин., $(M+H)^+$=374 (способ A).

Синтез (3R,4R,6S)-4-фтор-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил трифторметансульфоната.

В атмосфере аргона при 0 °C, трифлатный ангидрид (36,7 мкл, 0,221 ммоль) добавляли по каплям в раствор ((2*S*,4*R*,5*R*)-4-фтор-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (55,0 мг, 0,147 ммоль) и пиридина (35,7 мкл, 0,442 ммоль) в дихлорметане (безводный, 750 мкл). После 45 мин, реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (6 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5 М, 2 мл), насыщенным водным $NaHCO_3$ (2 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении получая (3*R*,4*R*,6*S*)-4-фтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил трифторметансульфонат (76 мг) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,28 мин., $(M+H)^+$=506 (способ A).

Синтез ((2S,4R,5S)-5-азидо-4-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

В атмосфере аргона, тетрабутиламмоний азид (46,1 мг, 0,162 ммоль) добавляли в раствор (3*R*,4*R*,6*S*)-4-фтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил трифторметансульфоната (74,5 мг, 0,147 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (безводный, 750 мкл) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали смесь насыщенным водным $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1:1, 4 мл) и затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×2 мл). Органический слой сушили в течение Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

флэш-хроматографии (силикагель, 1 to 30% этилацетата в гептане) получая ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-азидо-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 100%, ВУ=2,16 мин., $(M+H)^+$=399 (способ A).

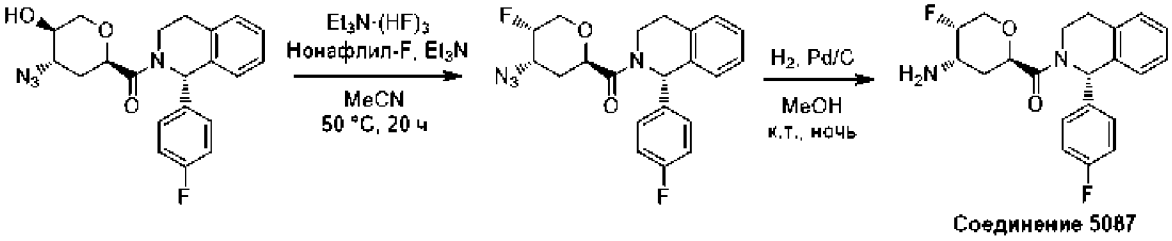
Синтез ((2S,4R,5S)-5-амино-4-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5086**).

Раствор ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-азидо-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (46 мг, 0,115 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащий 50% воды, 24,5 мг, 0,011 ммоль) и атмосферном давлении водорода. После 1 ч, реакционную смесь фильтровали через Целит и осадок на фильтре промывали тетрагидрофуран. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (1 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода получая ((2*S*,4*R*,5*S*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5086**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,04 мин., $(M+H)^+$=373 (способ P). СФХ: ВУ=3,38 мин., $(M+H)^+$=373 (способ AD).

ПРИМЕР 69

((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5087)



Соединение 5087

Синтез ((2R,4S,5S)-4-азидо-5-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

В атмосфере аргона, триэтиламин (0,116 мл, 0,832 ммоль), триэтиламин тригидрофторид (0,045 мл, 0,277 ммоль) и перфтор-1-бутансульфонил фторид (0,050 мл, 0,277 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. Соединение 5077, 50 мг, 0,126 ммоль) в ацетонитриле (безводный, 2 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 18 ч. Затем, смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли дополнительно триэтиламин (0,058 мл, 0,416 ммоль), триэтиламин тригидрофторид (0,023 мл, 0,139 ммоль) и перфтор-1-бутансульфонил фторид (0,025 мл, 0,139 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь выливалина ледяной насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ и смесь

экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенный органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,20 мин., $(M+H)^+$=399 (способ A).

Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5087**).

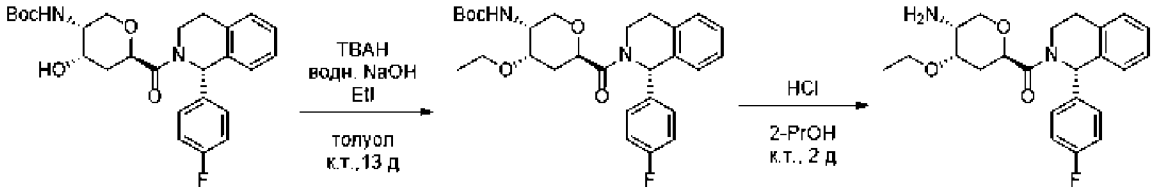
Раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (38,7 мг, 0,063 ммоль) в метаноле (экстра безводный, 4 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащий 50% воды, 25,1 мг, 0,012 ммоль) и атмосферном давлении водорода. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХMS (способ BU)

получая ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5087**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,57 мин., $(M+H)^+$=373 (способ Q).

ПРИМЕР 70

((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (СОЕДИНЕНИЕ 5088)



Соединение 5088

Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-этокси-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

Тетрабутиламмоний гидросульфат (10,5 мг, 0,031 ммоль), а затем водный NaOH (50% масс., 5,6 мкл, 0,106 ммоль) и этил йодид (31 мкл, 0,383 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (50 мг, 0,106 ммоль) в толуоле (4 мл). После перемешивания в течение 3 дней, дополнительные количества водного NaOH (50% масс., 5,6 мкл, 0,106 ммоль) и этил йодида (31 мкл, 0,383 ммоль) добавляли и после дополнительных 5 дней добавляли: водный NaOH (50% масс., 22,4 мкл, 0,425 ммоль) и этил йодид (92 мкл, 1,15 ммоль). Перемешивание продолжали в течение дополнительных 5 дней, после чего реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и дихлорометаном (15 мл). Слои разделяли, используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-этокси-6-

((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,27 мин., $(M+Na)^+$=521 (способ A).

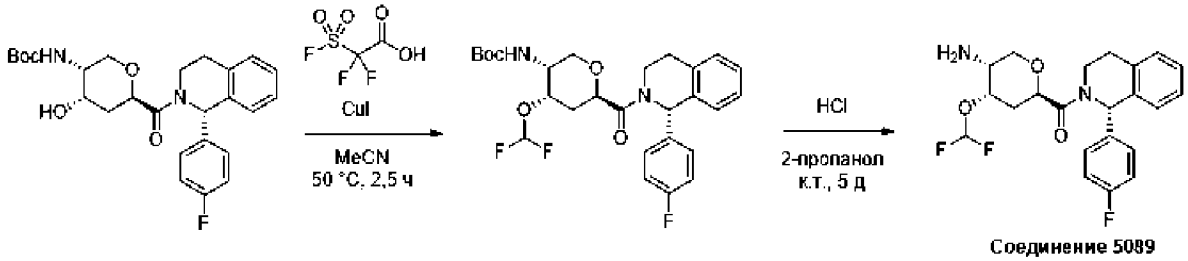
Синтез ((2R,4S,5R)-5-амино-4-этокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5088**).

HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,167 мл, 0,919 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-этокси-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (38 мг, 0,076 ммоль) в 2-пропаноле (1 мл) и перемешивали в течение ночи. Дополнительную порцию HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,167 мл, 0,919 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение еще одного дня. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (5 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорометаном (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (7 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5088**).

ЖХМС: 100%, ВУ=1,09 мин., $(M+H)^+$=399 (способ P).

ПРИМЕР 71

((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-(дифторметокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5089)



Соединение 5089

Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-(дифторметокси)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

В атмосфере аргона, дегазированный ацетонитрил (2 мл) добавляли к виале содержащей трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат (см. Соединение 5052, 50 мг, 0,106 ммоль) и медь(I) йодид (5,1 мг, 0,027 ммоль). Суспензию нагревали до 50°C и раствор 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоте (0,033 мл, 0,319 ммоль) в дегазированном ацетонитриле (0,2 мл) добавляли по порциям в течение 2 ч. После добавления, нагревание продолжали в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (4 мл) и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (3 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-(дифторметокси)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат.

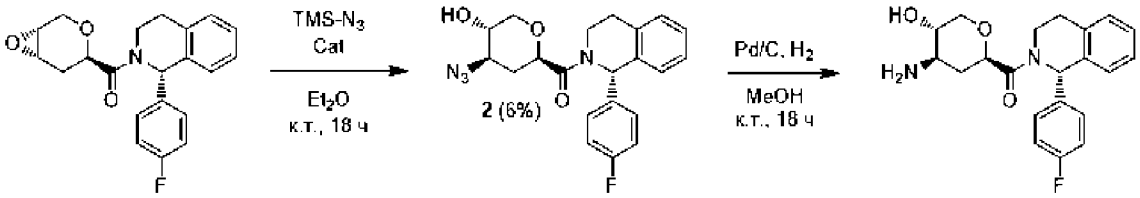
ЖХМС: 100%, ВУ=2,24 мин., $(M+H)^+$=521 (способ А).

Синтез ((2R,4S,5R)-5-амино-4-(дифторметокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5089**).

HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 0,2 мл, 1,1 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-(дифторметокси)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (19 мг, 0,036 ммоль) в 2-пропаноле (2,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (20 мл) и нейтрализировали насыщенным водным $NaHCO_3$. Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (1,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:2, 3 мл) получая ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-(дифторметокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5089**). ЖХМС: 97%, ВУ=1,09 мин., $(M+H)^+$=421 (способ Р).

ПРИМЕР 72

((2*R*,4*R*,5*S*)-4-амино-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5092)



Соединение 5092

Синтез ((2R,4R,5S)-4-азидо-5-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Раствор ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4,1,0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. Соединение 5070, 230 мг, 0,651 ммоль) в диэтиловом эфире (безводный, 4 мл) добавляли к суспензии (1*S*,2*S*)-(+)-[1,2-циклогександиамино-*N*, *N*'-бис(3,5-ди-трет-бутилсалицилиден)]хром(III) хлорид (Cat, 16,5 мг, 0,026 ммоль) в диэтиловом эфире (безводный, 2 мл). После 15 мин, триметилсилил азид (0,090 мл, 0,683 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая смесь целевого соединения и его региоизомера. Смесь кристализовали

из метанола и маточник очищали с помощью препаративной СФХ (способ BR) получая ((2*R*,4*R*,5*S*)-4-азидо-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС СФХ: ВУ=2,79 мин., $(M+H)^+$=396 (способ V).

Синтез ((2R,4R,5S)-4-амино-5-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5092**).

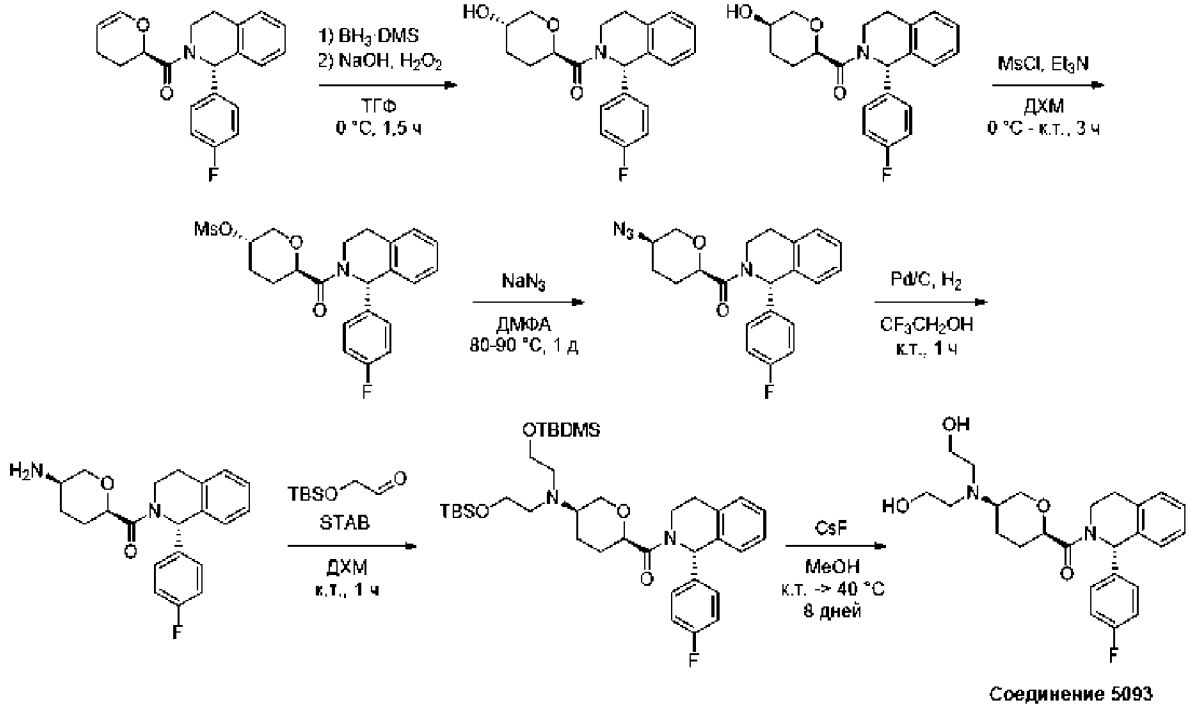
Раствор ((2*R*,4*R*,5*S*)-4-азидо-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (10 мг, 0,025 ммоль) в метаноле (экстра безводный, 2 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащий 50% воды, 10,7 мг, 5 мкмоль) и атмосферном давлении водорода. После 18 ч, реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ЖХMS (способ BU) получая

((2R,4R,5S)-4-амино-5-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5092**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P).

ПРИМЕР 73

((2*R*,5*R*)-5-(бис(2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (СОЕДИНЕНИЕ 5093)



Соединение 5093

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,5S)-5-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,5R)-5-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

При 0°C в атмосфере аргона, добавляли боран-метилсульфидный комплекс (2M, 2,91 мл, 5,82 ммоль) с помощью шприца в раствор ((*R*)-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. Соединение 5213, 1,57 г, 4,65 ммоль) в тетрагидрофуране (безводный, 20 мл). После 1 ч, водный NaOH (1 M, 13,96 мл,

13,96 ммоль) медленно добавляли, а затем водный пероксид водорода (30% (масс./об.), 2,377 мл, 23,27 ммоль). После 30 мин, смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30 до 100% этилацетата в гептане) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон, первый элюирующийся изомер и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*R*)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон, второй элюирующийся изомер.

Первый элюирующийся изомер: СФХ: 99%, ВУ=2,99 мин., $(M+H)^+$=356 (способ AD).

Второй элюирующийся изомер: СФХ: 60%, ВУ=3,51 мин., $(M+H)^+$=356 (способ AD).

Синтез (3S,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил метансульфоната,

При 0°C в атмосфере аргона, метансульфонил хлорид (0,099 мл, 1,266 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (300 мг, 0,844 ммоль) и триэтиламина (0,235 мл, 1,688 ммоль) в дихлорметане. После 30 мин, реакционной смеси позволили нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Дополнительное количество триэтиламина (0,082 мл, 0,591 ммоль) и метансульфонил хлорида (0,033 мл, 0,422 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение дополнительного 1 часа. Водный $KHSO_4$ (1 М) добавляли и слои разделяли с помощью фильтра для фазового разделения. Органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении получая (3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил метансульфонат.

ЖХМС: 95%, ВУ=2,07 мин., $(M+H)^+$=434 (способ А).

Синтез ((2R,5R)-5-азидотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Раствор (3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил метансульфоната (366 мг, 0,844 ммоль) и азида натрия (165 мг, 2,53 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде нагревали при 80°C и перемешивали в течение ночи. Дополнительное количество азида натрия (54,9 мг, 0,844 ммоль) добавляли и нагревание продолжали при 90°C в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (дважды). Объединенный органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 х), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5 to 50% этилацетата в гептане) получая ((2*R*,5*R*)-5-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон после совместного упаривания с дихлорометаном.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,13 мин., $(M+H)^+$=381 (способ A).

Синтез ((2R,5R)-5-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона,

Раствор ((2*R*,5*R*)-5-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (222 мг, 0,584 ммоль) в 2,2,2-трифторэтанол (5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на угле, содержащий 50% воды, 150 мг, 0,070 ммоль) при 45°C и атмосферном давлении водорода. После 1 ч, реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении получая ((2*R*,5*R*)-5-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон, который использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС: 96%, ВУ=1,63 мин., $(M+H)^+$=355 (способ A).

Синтез ((2R,5R)-5-(бис(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Раствор (трет-бутилдиметилсилилокси)ацетальдегида (0,053 мл, 0,279 ммоль) в дихлорметане(1 мл) добавляли в раствор ((2*R*,5*R*)-5-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (66 мг, 0,186 ммоль) в дихлорметане(3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Натрий триацетоксиборогидрид (59 мг, 0,279 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Насыщенный водный $NaHCO_3$ (5 мл) добавляли и смесь перемешивали в течение 15 мин. Слои разделяли с помощью фильтра для фазового разделения. Органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5 до 50% этилацетата в гептане) получая ((2*R*,5*R*)-5-(бис(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон.

ЖХМС: 98%, ВУ=3,76 мин., $(M+H)^+$=672 (способ BV).

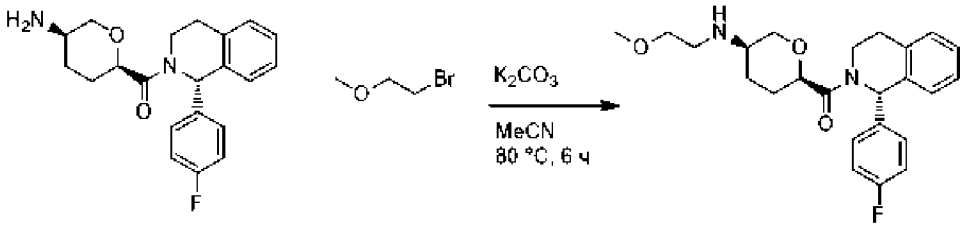
Синтез ((2R,5R)-5-(бис(2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5093**).

Цезий фторид (60 мг, 0,393 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,5*R*)-5-(бис(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (44 мг, 0,066 ммоль) в метаноле (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 дней, а затем 3 дней при 40 °C. Смесь помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали амиаком в метаноле (2 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((2*R*,5*R*)-5-(бис(2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5093**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=443 (способ P).

ПРИМЕР 74

((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*R*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5212)



Соединение 5212

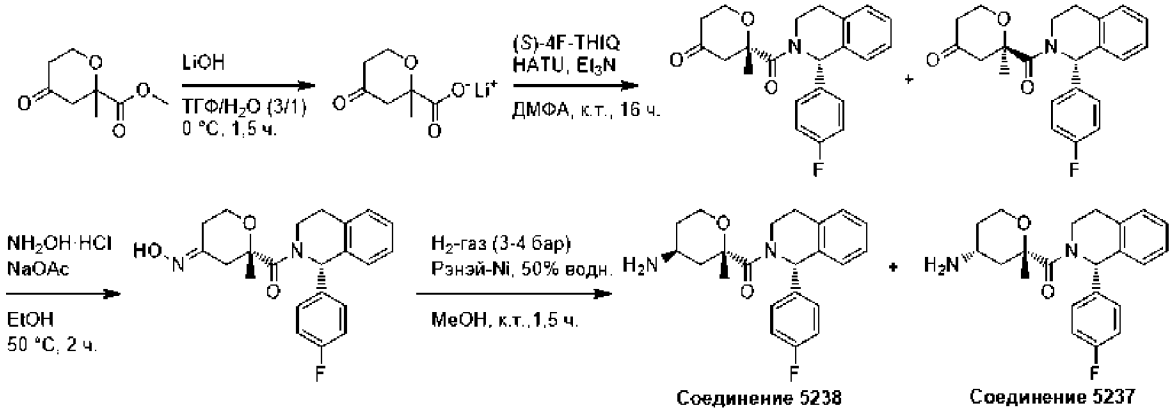
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,5R)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5212**).

2-Бромэтил метил эфир (0,021 мл, 0,226 ммоль) добавляли к суспензии ((2*R*,5*R*)-5-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. Соединение 5093, 40 мг, 0,113 ммоль) и калий карбоната (47 мг, 0,339 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 6 ч. Смесь очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 20% A; t=16 мин 60% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 214/264 нм). Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (5 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали амиаком в метаноле (2 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*R*)-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5212**).

ЖХМС: 98%, ВУ=1,07 мин., $(M+H)^+$=413 (способ P).

ПРИМЕР 75

((2*S*,4*S*)-4-амино-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5238) и ((2*S*,4*R*)-4-амино-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5237)



Соединение 5238 **Соединение 5237**

Синтез литий 2-метил-4-оксотетрагидро-2H-пиран-2-карбоксилата.

При 0 °C, водный LiOH (1,0 M, 4,98 мл, 4,98 ммоль) добавляли по каплям в раствор метил 2-метил-4-оксотетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоксилата (903 мг, 5,24 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) в течение 1 ч. После 30 мин, реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении получая литий 2-метил-4-оксотетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоксилат.

Синтез (R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-метилтетрагидро-4H-пиран-4-она и (S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-метилтетрагидро-4H-пиран-4-она.

1-[Бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиниум 3-оксид гексафторфосфат (HATU, 3,11 г, 8,18 ммоль), а затем триэтиламин (1,36 мл, 9,82 ммоль) добавляли в раствор литий 2-метил-4-оксотетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоксилата (1,07 г, 6,55 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (безводный, 12,5 мл). После 10 мин, (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (1,49 г, 6,55 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (100 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои промывали полунасыщенным водным раствором хлорида натрия (3×25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 50% этилацетата в гептане) и диастереомеры разделяли с помощью препаративной СФХ (способ BR) получая (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-метилтетрагидро-4*H*-пиран-4-он в виде первого элюирующегося изомера в СФХ и (*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-метилтетрагидро-4*H*-пиран-4-он в виде второго элюирующегося изомера в СФХ. Стереохимию пиранового кольца присваивали произвольно.

Первый элюирующийся изомер в СФХ: ЖХМС: 99%, ВУ=2,08 мин., $(M+H)^+$=368 (способ A, 40 °C). СФХ: 99%, ВУ=1,93 мин. (маленькое плато между пиком при 1,64 мин.), $(M+H)^+$=368 (способ V).

Второй элюирующийся изомер в СФХ: ЖХМС: 100%, ВУ=2,08 мин., $(M+H)^+$=368 (способ A, 40 °C). СФХ: 98%, RT=2,31 мин., $(M+H)^+$=368 (способ V).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((S)-4-(гидроксиимино)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

(*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-метилтетрагидро-4*H*-пиран-4-он (200 мг, 0,544 ммоль) добавляли к суспензии гидроксиламина гидрохлорида (76 мг, 1,09 ммоль) и натрий ацетата (89 мг, 1,09 ммоль) в этаноле (абсолютный, 4,0 мл). Реакционную виалу герметично закрывали и нагревали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли дихлорометаном (15 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой пропускали через фазовый разделитель и концентрировали при пониженном давлении получая ((*S*)-1-(4-

фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-4-(гидроксиимино)-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил). Стереохимию пиранового кольца присваивали произвольно.

ЖХМС: 99%, ВУ=2,03 мин., $(M+H)^+$=383 (способ A, 40 °C).

Синтез ((2S,4S)-4-амино-2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5238**) и ((2S,4R)-4-амино-2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5237**).

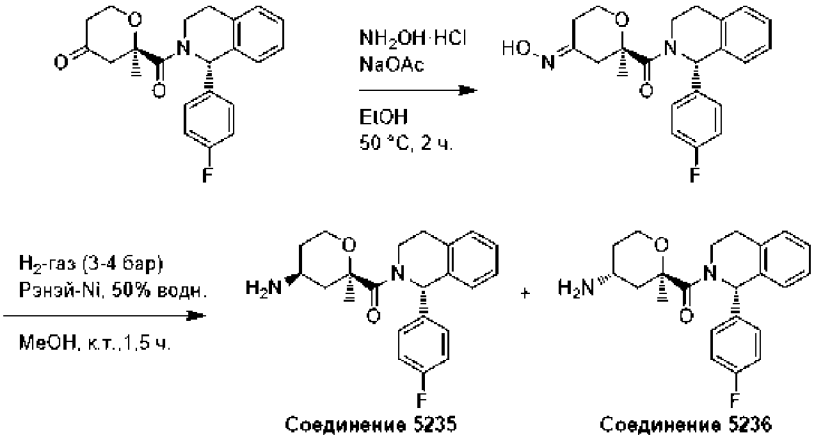
К перемешиваемому раствору ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-4-(гидроксиимино)-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (148 мг, 0,387 ммоль) в метаноле (10 мл) в автоклаве добавляли 50% Никель Рэннэя® суспензию в воде (0,50 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (3 бар) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляли метанолом (10 мл) и фильтровали через нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 5% (7M NH_3 в метанол) в дихлорметане) и диастереомеры разделяли препаративной СФХ (способ BS) получая ((2*S*,4*S*)-4-амино-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5238**) в виде первого элюирующегося изомера в СФХ, и ((2*S*,4*R*)-4-амино-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5237**), второй элюирующийся изомер в СФХ, оба после лиофилизации из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл). Стереохимию пиранового кольца присваивали произвольно.

СОЕДИНЕНИЕ 5238: ЖХМС: 99%, ВУ=2,77 мин., $(M+H)^+$=369 (способ AK, 40 °C). СФХ: 99%, RT=2,39 мин., $(M+H)^+$=369 (способ AS).

СОЕДИНЕНИЕ 5237: ЖХМС: 98%, ВУ=2,78 мин., $(M+H)^+$=369 (способ AK, 40 °C). СФХ: 95%, RT=2,59 мин. $(M+H)^+$=369 (способ AS).

ПРИМЕР 76

((2*R*,4*S*)-4-амино-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5235) и ((2*R*,4*R*)-4-амино-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5236)



Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-4-(гидроксиимино)-2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

Начиная с (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-2-метилтетрагидро-4*H*-пиран-4-она (см. **СОЕДИНЕНИЕ 5238**, 200 мг, 0,544 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-4-(гидроксиимино)-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил) ((*S*)-4-(гидроксиимино)-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (см. **СОЕДИНЕНИЕ 5238**).

ЖХМС: 99%, ВУ=2,03 мин., $(M+H)^+$=383 (способ A, 40 °C).

Синтез ((2R,4S)-4-амино-2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5235**) и ((2R,4R)-4-амино-2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5236**).

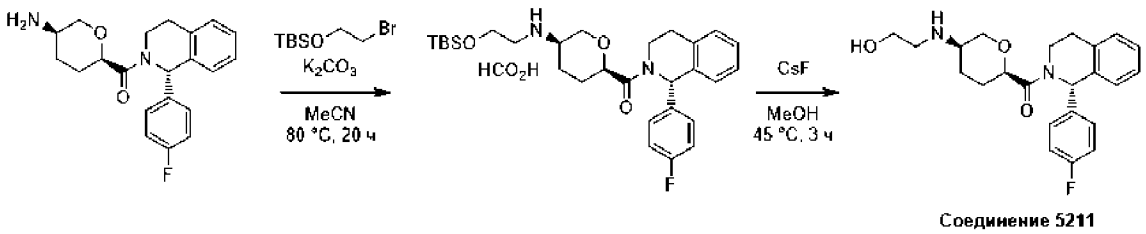
Начиная с ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-4-(гидроксиимино)-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (134 мг, 0,350 ммоль), ((2*R*,4*S*)-4-амино-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5235**) в виде первого элюирующегося изомера на СФХ (BEH колонка) и ((2*R*,4*R*)-4-амино-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5236**) в виде второго элюирующегося изомера на СФХ (BEH колонка) получали как описано для ((2*S*,4*S*)-4-амино-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5238**) и очищали с помощью препаративной хиральной СФХ (способ BS и BT). Стереохимию пиранового кольца присваивали произвольно.

СОЕДИНЕНИЕ 5235: белое твердое вещество; ЖХМС: 99%, ВУ=2,82 мин., $(M+H)^+$=369 (способ AK, 40 °C). СФХ: 97%, ВУ=4,36 мин., $(M+H)^+$=369 (способ F).

СОЕДИНЕНИЕ 5236: белое твердое вещество. ЖХМС: 99%, ВУ=2,78 мин., $(M+H)^+$=369 (способ AK, 40 °C). СФХ: 99%, ВУ=4,07 мин., $(M+H)^+$=369 (способ F).

ПРИМЕР 77

((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*R*)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5211)



Соединение 5211

Синтез ((2R,5R)-5-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон формиата.

(2-Бромэтокси)-трет-бутилдиметилсилан (0,061 мл, 0,282 ммоль) добавляли к суспензии ((2*R*,5*R*)-5-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-

дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. Соединение 5093, 50 мг, 0,141 ммоль) и калий карбоната (59 мг, 0,423 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч. Смесь очищали с помощью кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 20% A; t=16 мин 60% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 214/264 нм).фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении получая ((2*R*,5*R*)-5-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон формиат (43 мг) в виде сиропа. ЖХМС: 81%, ВУ=1,94 мин., $(M+H)^+$=513 (способ B).

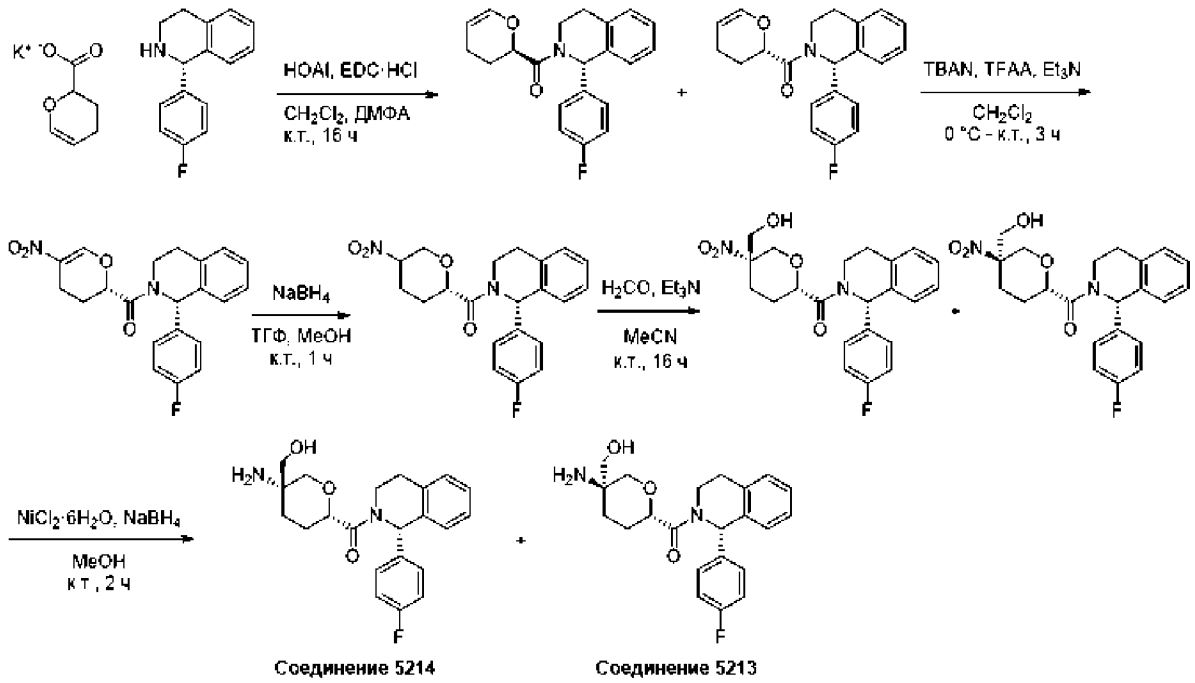
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,5R)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5211**).

((2*R*,5*R*)-5-((2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон формиат (43 мг, 0,077 ммоль) суспендировали в метаноле (5 мл). Цезий фторид (50 мг, 0,329 ммоль) добавляли и смесь нагревали при 45°C в течение 3 ч. Смесь помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали амиаком в метаноле (2 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью основной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 20% A; t=16 мин 60% A; t=17 мин 100% A; t=22 мин 100% A; детекция: 214/264 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*R*)-5-((2-гидроксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5211**).

ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=399 (способ P).

ПРИМЕР 78

((2*S*,5*S*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5213) и ((2*S*,5*R*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5214)



Соединение 5214 **Соединение 5213**

Синтез ((S)-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона и ((R)-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

N-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорид (1,816 г, 9,48 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазола (0,123 г, 0,902 ммоль) добавляли к суспензии (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (2,154 г, 9,48 ммоль) и калий 3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-карбоксилата (1,5 г, 9,02 ммоль) в смеси дихлорометана (30 мл) и *N*, *N*-диметилформамида (безводный, 7,5 мл). После 20 ч, реакционную смесь частично концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водн. HCl (0,5 М, 50 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл). Органический слой промывали водой (50 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (50 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 15% этилацетата в гептане) получая ((*R*)-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде первого элюирующегося изомера и ((*S*)-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде второго элюирующегося изомера.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,14 мин., $(M+H)^+$=338 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=2,79 мин., $(M+H)^+$=338 (способ F).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,14 мин., $(M+H)^+$=338 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=2,61 мин., $(M+H)^+$=338 (способ F)

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((S)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

В атмосфере аргона, добавляли трифторуксусный ангидрид (0,142 мл, 1,024 ммоль) в раствор ((*S*)-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (314 мг, 0,931 ммоль) и тетрабутиламмоний нитрата (312 мг, 1,024

ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0 °С. Смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°С и триэтиламин (0,129 мл, 0,931 ммоль) добавляли по каплям. После 15 мин, реакционную смесь разбавляли смесь лед/вода (10 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон.

ЖХМС: 84%, ВУ=2,10 мин., $(M+H)^+$=383 (способ А).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,5R)-5-нитротетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,5S)-5-нитротетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

Натрий борогидрид (18,6 мг, 0,490 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (150 мг, 0,392 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (безводный, 10 мл) и метанола (безводный, 1 мл). После 1 ч, воду (1 мл) добавляли и смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*R*)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон в виде первого элюирующегося изомера и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*S*)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон в виде второго элюирующегося изомера. Стереохимию 5-нитро-пиранового стереоцентра присваивали произвольно.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,11 мин., $(M+H)^+$=385 (способ А).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,07 мин., $(M+H)^+$=385 (способ А).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,5S)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2S,5R)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

Формальдегид (37% масс. раствор в H_2O, 0,050 мл, 0,663 ммоль) и триэтиламин (0,031 мл, 0,221 ммоль) добавляли в раствор смеси ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*R*)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (37 мг, 0,096 ммоль) и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*S*)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (48 мг, 0,125 ммоль) в ацетонитриле (4 мл). После 16 ч, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток совместно упаривали с метанолом (2 мл). Остаток очищали с помощью колоночной флэш-

хроматографии (силикагель, 0 до 100% этилацетата в гептане) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон в виде первого элюирующегося изомера, и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон в виде второго элюирующегося изомера. Стереохимию 5-нитро-пиранового стереоцентра присваивали произвольно.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,03 мин., $(M+H)^+$=415 (способ A).

Второй элюирующийся изомер (силикагель): ЖХМС: 99%, ВУ=1,99 мин., $(M+H)^+$=415 (способ A).

Синтез ((2S,5R)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5214**).

Никель(II) хлорид гексагидрат (19,9 мг, 0,084 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (33 мг, 0,080 ммоль) в метаноле (6 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и натрий борогидрид (26,3 мг, 0,695 ммоль) добавляли в две порции. Затем смесь нагревали до комнатной температуры. После 2 ч воду (1,5 мл) добавляли и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Смесь разбавляли метанолом (5 мл) и фильтровали через нейлоновый 0,45 мкм фильтр. Фильтр промывали смесью метанола и дихлорометана (1:1, 2×5 мл). Объединенный фильтрат концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток перемешивали в смеси дихлорометан (5 мл) и вода (2 мл) в течение 5 мин. Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью основной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 5% A; t=16 мин 60% A; t=17 мин 100% A; t=22 мин 100% A; детекция: 251/210nm) и фракции, содержащие продукт, were лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 6 мл) получая ((2*S*,5*R*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5214**). Стереохимию 5-амино-пиранового стереоцентра присваивали произвольно.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,01 мин., $(M+H)^+$=385 (способ P). СФХ: 99%, ВУ=4,70 мин., $(M+H)^+$=385 (способ F).

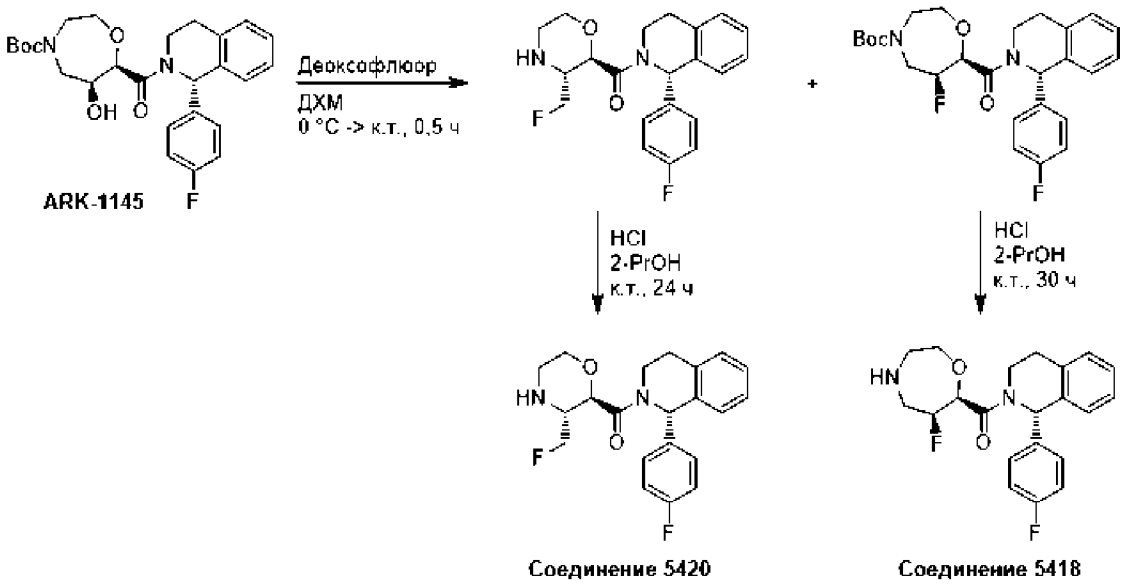
Синтез ((2S,5S)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5213**).

Начиная с ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (36 мг, 0,087 ммоль), ((2*S*,5*S*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5213**) получали согласно способу описанному для ((2*S*,5*R*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. **СОЕДИНЕНИЕ 5214**). Стереохимию 5-амино-пиранового стереоцентра присваивали произвольно.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,02 мин., $(M+H)^+$=385 (способ P). СФХ: 99%, ВУ=4,35 мин., $(M+H)^+$=385 (способ F).

ПРИМЕР 79

((6*S*,7*S*)-6-фтор-1,4-оксазепан-7-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5418) и ((2*R*,3*R*)-3-(фторметил)морфолин-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5420)



Синтез трет-бутил (6S,7S)-6-фтор-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата и трет-бутил ((2R,3R)-3-(фторметил)морфолин-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

Деоксофлюор (0,102 мл, 0,276 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (6*S*,7*R*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (см. Соединение 5243, 118 мг, 0,251 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0 °C. Реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (10 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл). Слои разделяли используя фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0 до 30% этилацетата в гептане) получая трет-бутил ((2*R*,3*R*)-3-(фторметил)морфолин-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон в виде первого элюирующегося продукта на силикагеле и трет-бутил (6*S*,7*R*)-6-фтор-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилат в виде второго элюирующегося продукта на силикагеле. Стереохимию морфолина и оксазепана произвольно присваивали.

Первый элюирующийся продукт: ЖХМС: 100%, ВУ=2,23 мин., $(M+Na)^+$=495 (способ A).

Второй элюирующийся продукт: ЖХМС: 100%, ВУ=2,21 мин., $(M+Na)^+$=495 (способ A).

Синтез ((2R,3R)-3-(фторметил)морфолин-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5420**).

HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 1,0 мл, 6,00 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,3*R*)-3-(фторметил)морфолин-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (28 мг, 0,059 ммоль) в 2-пропаноле (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь разбавляли дихлорометаном (5 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((6*R*,7*S*)-6-фтор-1,4-оксазепан-7-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5420**). Стереохимию морфолина присваивали произвольно.

ЖХМС: 97%, ВУ=1,07 мин., $(M+H)^+$=373 (способ P).

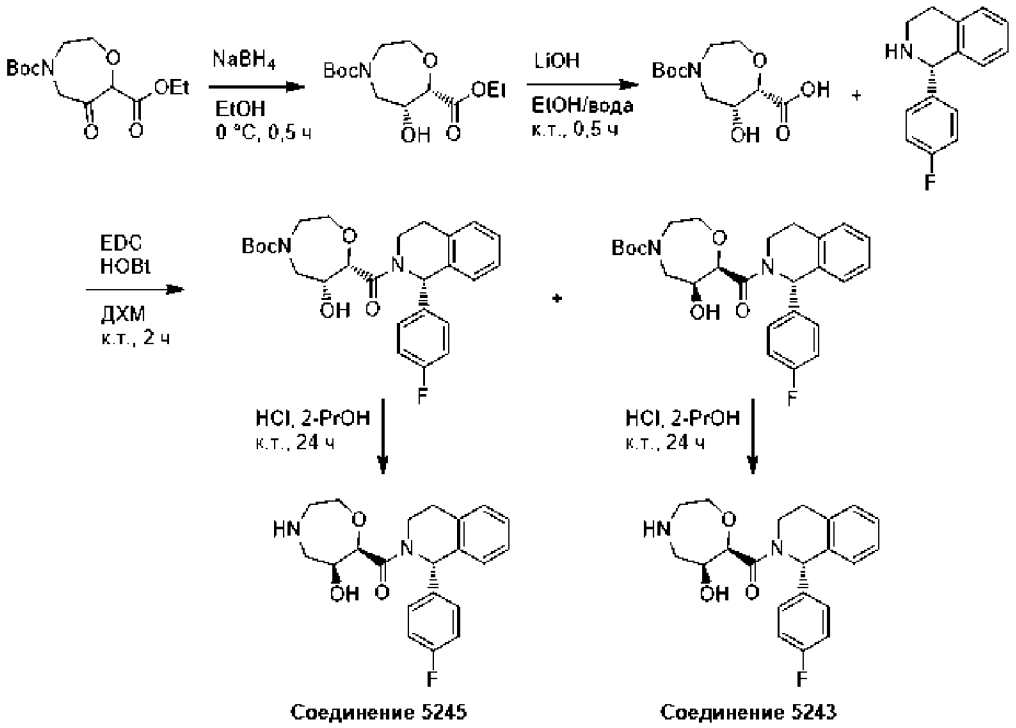
Синтез ((6S,7S)-6-фтор-1,4-оксазепан-7-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5418**).

HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 1,0 мл, 6,00 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (6*S*,7*S*)-6-фтор-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (58 мг, 0,123 ммоль) в 2-пропаноле (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 1,0 мл, 6,00 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь разбавляли дихлорометаном (5 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:1, 4 мл) получая ((6*S*,7*S*)-6-фтор-1,4-оксазепан-7-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5418**). Стереохимию оксазепана присваивали произвольно.

ЖХМС: 97%, ВУ=1,06 мин., $(M+H)^+$=373 (способ P).

ПРИМЕР 80

((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((6*R*,7*S*)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5246) и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((6*S*,7*R*)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5243)



Синтез 4-(трет-бутил) 7-этил цис-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4,7-дикарбоксилата.

При 0 °C, натрий борогидрид (263 мг, 6,96 ммоль) добавляли в раствор 4-(трет-бутил) 7-этил 6-оксо-1,4-оксазепан-4,7-дикарбоксилата (2,00 г, 6,96 ммоль) в этаноле (100 мл, требовалось нагревание). После 30 мин при 0 °C, смесь разбавляли насыщенным водным NH_4Cl (20 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) и этилацетатом (300 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили над Na_2SO_4, и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20 до 100% этилацетата в гептане) получая 4-(трет-бутил) 7-этил *цис*-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4,7-дикарбоксилат (543 мг) в виде первого элюирующегося диастереизомера, и 4-(трет-бутил) 7-этил транс-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4,7-дикарбоксилат в виде второго элюирующегося диастереизомера. Относительную стереохимию оксазепана присваивали произвольно и в рацемической смеси.

Первый элюирующийся диастереомер: ЖХМС: 99%, ВУ=1,70 мин., $(2M+Na)^+$=601 (способ А).

Второй элюирующийся диастереомер: ЖХМС: 99%, ВУ=1,65 мин., $(2M+Na)^+$=601 (способ А).

Синтез цис-4-(трет-бутоксикарбонил)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-7-карбоновой кислоты.

Раствор литий гидроксида моногидрата (152 мг, 3,63 ммоль) в вода (7 мл) добавляли в раствор 4-(трет-бутил) 7-этил *цис*-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4,7-дикарбоксилата (700 мг, 2,419 ммоль) в этаноле (21 мл). После 30 мин, реакционную смесь разбавляли смесью хлороформа и 2-пропанола (2:1, 120 мл) и подкисляли смесью водн. HCl (1 М) и воды (1:1, 30 мл). Органический слой собирали и водный слой экстрагировали смесью хлороформа и

2-пропанола (2:1, 2×60 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении получая *цис*-4-(трет-бутоксикарбонил)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-7-карбоновую кислоту. Относительную стереохимию оксазепана присваивали произвольно и в рацемической смеси.

ЖХМС: 100%, ВУ=1,51 мин., $(M\text{-}tBu+H)^+$=206 (способ А).

Синтез трет-бутил (6R,7S)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилата и трет-бутил (6S,7R)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилата.

1-Этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида гидрохлорид (462 мг, 2,411 ммоль) добавляли в раствор *цис*-4-(трет-Бутоксикарбонил)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-7-карбоновой кислоты (630 мг, 2,41 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (603 мг, 2,65 ммоль) в дихлорметане(7 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 мин, гидроксибензотриазола гидрат (73,9 мг, 0,482 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорометаном (30 мл) и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (20 мл), водн. HCl (1 М, 20 мл), и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10 до 30% этилацетата в гептане) дважды, получая трет-бутил (6*R*,7*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилата в виде первого элюирующегося диастереомера и трет-бутил (6*S*,7*R*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилата в виде второго элюирующегося диастереомера. Стереохимию оксазепана присваивали произвольно.

Первый элюирующийся диастереомер: ЖХМС: 100%, ВУ=2,11 мин., $(M\text{-}tBu+H)^+$=415 (способ А).

Второй элюирующийся диастереомер: ЖХМС: 100%, ВУ=2,10 мин., $(M\text{-}tBu+H)^+$=415 (способ А).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((6R,7S)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5246**).

HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 1,0 мл, 6,00 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (6*R*,7*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (50 мг, 0,106 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл). После 24 ч, смесь разбавляли дихлорометаном (10 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (15 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и помещали на SCX-2 колонку (2 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (1,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:2, 3 мл) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((6*R*,7*S*)-6-гидрокси-1,4-

оксазепан-7-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5246**). Стереохимию оксазепана присваивали произвольно.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,02 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P).

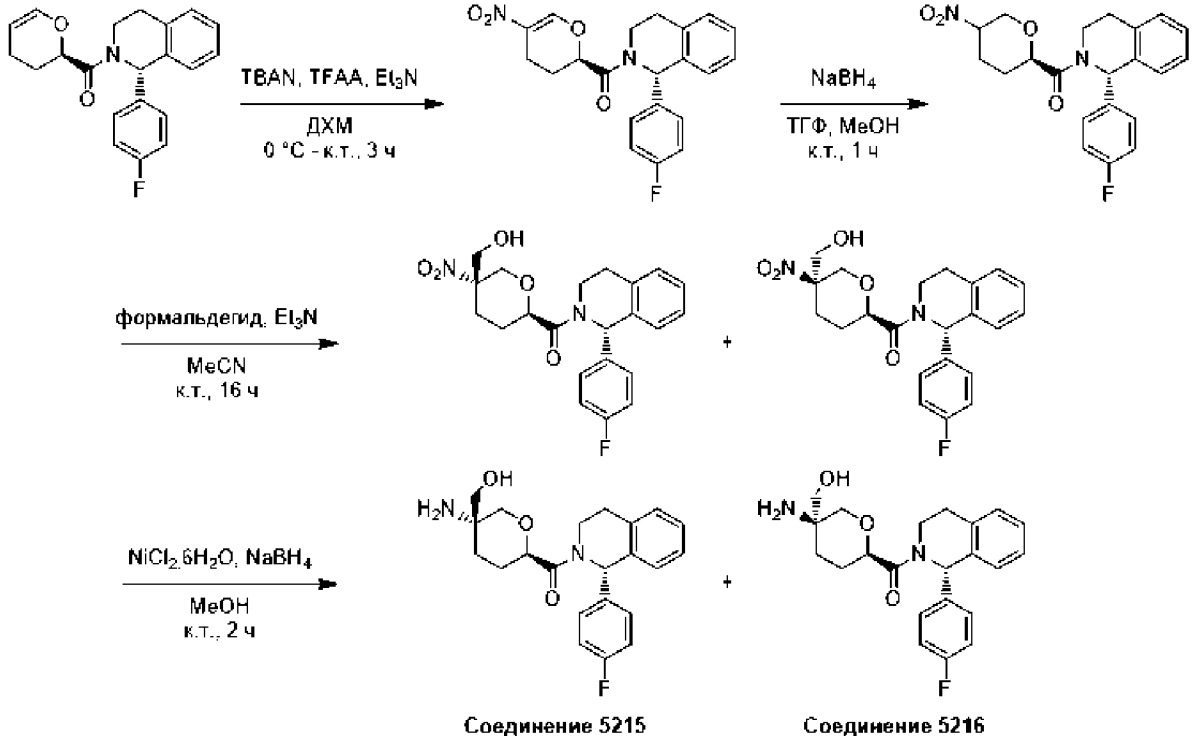
Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((6S,7R)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5243**).

HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 1,0 мл, 6,00 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (6*S*,7*R*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (36 мг, 0,077 ммоль) в 2-пропаноле (1 мл). После 24 ч, смесь разбавляли дихлорометаном (10 мл) и насыщенным водным $NaHCO_3$ (10 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и помещали на SCX-2 колонку (1 г) и элюировали метанолом до нейтрального pH. Затем, колонку элюировали аамиаком в метаноле (1,5 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрил и вода (1:2, 3 мл) получая ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((6*S*,7*R*)-6-гидрокси-1,4-оксазепан-7-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5243**). Стереохимию оксазепана присваивали произвольно.

ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин., $(M+H)^+$=371 (способ P).

ПРИМЕР 81

((2*R*,5*R*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (СОЕДИНЕНИЕ 5215) и ((2*R*,5*S*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (СОЕДИНЕНИЕ 5216)



Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-5-нитро-3,4-дигидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

Начиная с ((*R*)-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5213, 1,1г, 3,26 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (673 мг) получали согласно способу описанному для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5213). Белое твердое вещество.

ЖХМС: 68%, ВУ=2,11 мин., $(M+H)^+$=383 (способ А).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,5S)-5-нитротетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,5R)-5-нитротетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона

Начиная с ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-5-нитро-3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (673 мг, 1,760 ммоль), ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон в виде первого элюирующегося изомера на силикагеле (0-100% этилацетата в гептане) и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*R*)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон в виде второго элюирующегося изомера на силикагеле (0-100% этилацетат в гептан) получали как описано для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*R*)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (см. **СОЕДИНЕНИЕ 5213)**. Стереохимия 5-нитропирана была задана произвольно.

Первый элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,11 мин., $(M+H)^+$=385 (способ А).

Второй элюирующийся изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,07 мин., $(M+H)^+$=385 (способ А).

Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,5R)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,5S)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

[67] Исходя из смеси ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (139 мг, 0,362 ммоль) и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*R*)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (207 мг, 0,538 ммоль), получали ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон в качестве первого элюирующего изомера на силикагеле (0-100% этилацетат в гептане) и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон в качестве второго элюирующего изомера на силикагеле (0-100% этилацетат в гептане), как описано для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-

ил)метанона (см. **СОЕДИНЕНИЕ 5213**). Стереохимию 5-нитро-пирана присваивали произвольно.

[68] Первый элюирующий изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,03 мин, $(M+H)^+$=415 (способ A).

[69] Второй элюирующий изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=1,99 мин, $(M+H)^+$=415 (способ A).

[70] Синтез ((2R,5R)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5215**).

[71] Исходя из ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (51,1 мг, 0,123 ммоль), ((2*R*,5*R*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5215**) получали, как описано для ((2*S*,5*S*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5213**). Стереохимию 5-амино-пиран присваивали произвольно.

[72] ЖХМС: 99%, ВУ=1,02 мин, $(M+H)^+$=385 (способ P). СФХ: 99%, ВУ=4,21 мин, $(M+H)^+$=385 (способ F).

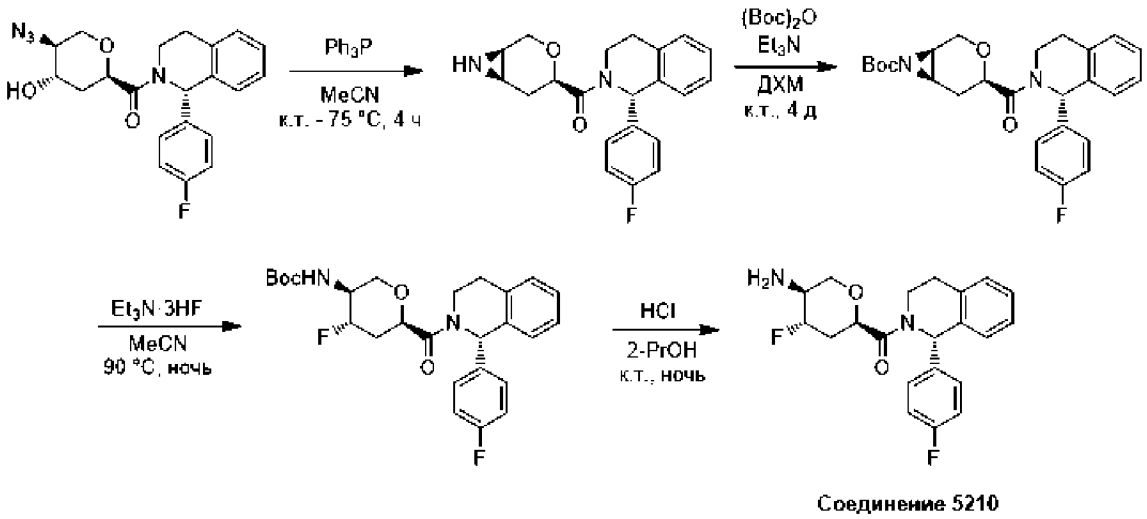
[73] Синтез ((2R,5S)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5216**).

[74] Исходя из ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-5-нитротетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (51,9 мг, 0,125 ммоль), ((2*R*,5*S*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5216**) получали, как описано для ((2*S*,5*S*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5213**). Стереохимию 5-амино-пирана присваивали произвольно.

[75] ЖХМС: 99%, ВУ=1,02 мин, $(M+H)^+$=385 (способ P, 40 °C). СФХ: 99%, ВУ=4,45 мин, $(M+H)^+$=385 (способ F).

ПРИМЕР 82

[76] ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5210)



Соединение 5210

[77] Синтез ((1R,4R,6R)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[78] В атмосфере азота, трифенилфосфин (119 мг, 0,454 ммоль) добавляли в суспензию ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-азидо-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (150 мг, 0,378 ммоль) в ацетонитриле (сухой, 3,8 мл). Через 30 минут, смесь нагревали до 75°C и перемешивали в течение 3,5 часов. Затем реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-80% этилацетат в гептане) и кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 5% A; t=17 мин 50% A; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм) с получением ((1*R*,4*R*,6*R*)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[79] ЖХМС: 99%, ВУ=1,61 мин, $(M+H)^+$=353 (способ A).

[80] Синтез трет-бутил (1R,4R,6R)-4-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоксилата.

[81] Триэтиламин (0,022 мл, 0,160 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (34,9 мг, 0,160 ммоль) добавляли в раствор ((1*R*,4*R*,6*R*)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (47,0 мг, 0,133 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл). Через 4 дня, добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,022 мл, 0,160 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2,5 часов. Затем смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-45% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил (1*R*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоксилата.

[82] ЖХМС: 19%, ВУ=2,16 мин, $(M+H)^+$=453 и 81%, ВУ=2,06 мин, $(M+H)^+$=471 (продукт в виде гидрата) (способ A).

[83] Синтез трет-бутил ((3S,4S,6R)-4-фтор-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[84] В атмосфере аргона в пробирке для микроволновой печи, закрытой септой, триэтиламин тригидрофторид (144 мкл, 0,884 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил

(1*R*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоксилата (50,0 мг, 0,110 ммоль) в ацетонитриле (сухой, 0,50 мл). Смесь помещали на предварительно нагретую песчаную баню до 90°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разделяли между этилацетатом (5 мл) и смесью насыщенного водного раствора хлорида натрия и насыщенного водного $NaHCO_3$ (1:1, 3 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×2,5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-35% этилацетат в гептане) и препаративной СФХ (способ V) с получением трет-бутил ((3*S*,4*S*,6*R*)-4-фтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата.

[85] ЖХМС: 99%, ВУ=2,33 мин, $(M+H)^+$=473 (способ A=скан кислоты). СФХ: 99%, ВУ=1,89 мин, $(M+H)^+$=473 (способ BR).

[86] Синтез ((2R,4S,5S)-5-амино-4-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5210**).

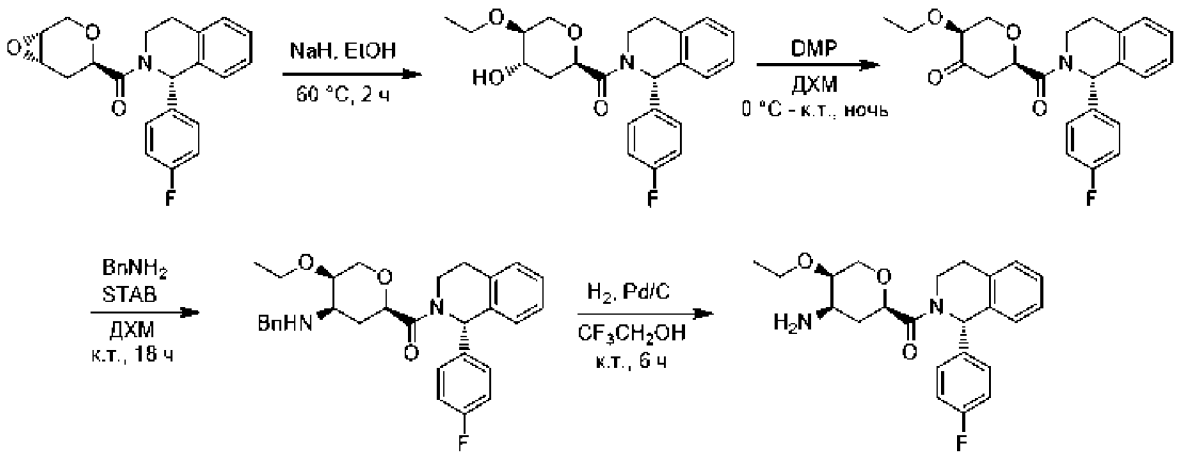
[87] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 339 мкл, 1,862 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*S*,4*S*,6*R*)-4-фтор-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (29,2 мг, 0,062 ммоль) в 2-пропаноле (0,62 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь

[88] разбавляли дихлорметаном (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (2 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:3, 2 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[89] ЖХМС: 99%, ВУ=1,07 мин, $(M+H)^+$=373 (способ P). СФХ: 99%, ВУ=3,21 мин, $(M+H)^+$=373 (способ W).

ПРИМЕР 83

[90] ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5248)



Соединение 5248

[91] Синтез ((2R,4S,5S)-5-этокси-4-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[92] Гидрид натрия (60% в минеральном масле, 24,2 мг, 0,604 ммоль) добавляли в этанол (сухой, 1,2 мл). После прекращения пенообразования, добавляли ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 1,0 г, 2,83 ммоль) и смесь нагревали до 60°C в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (2 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40-80% этилацетат в гептане) и препаративной СФХ (способ AW) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-этокси-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[93] ЖХМС: 99%, ВУ=1,98 мин, $(M+H)^+$=400 (способ A), СФХ: 99%, ВУ=4,79 мин, $(M+H)^+$=400 (способ W).

[94] Синтез (2R,5S)-5-этокси-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4H-пиран-4-она.

[95] При 0 °C, периодинан Десс-Мартена (111 мг, 0,262 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-этокси-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (95 мг, 0,238 ммоль) в дихлорметане (сухой, 2,4 мл). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (1:1, 2 мл), и интенсивно перемешивали в течение 15 минут. Затем смесь дополнительно разбавляли дихлорметаном (4 мл) и смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (1:1, 2 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (4 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-60% этилацетат в гептане) с получением (2*R*,5*S*)-5-

этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пиран-4-она.

[96] ЖХМС: 99%, плато между двумя пиками при ВУ=1,86 и 2,04 мин, $(M+H)^+$=398 (способ A).

[97] Синтез ((2R,4R,5R)-4-(бензиламино)-5-этокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[98] В атмосфере азота, бензиламин (0,047 мл, 0,428 ммоль) добавляли в раствор (2*R*,5*S*)-5-этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пиран-4-она (85,0 мг, 0,214 ммоль) в дихлорметане (сухой, 2,1 мл). Через 35 минут, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (113 мг, 0,535 ммоль). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли дихлорметаном (3 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1-3,5% (7М аммиак в метаноле) в дихлорметане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-(бензиламино)-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (22,5 мг, 22%) в виде первого элюирующего изомера в виде желтого твердого вещества и ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-(бензиламино)-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (71,8 мг) в виде второго элюирующего изомера в виде не совсем белого твердого вещества.

[99] Первый элюирующий изомер: ЖХМС: 93%, ВУ=1,92 мин, $(M+H)^+$=489 (способ A). СФХ: 99% (д.и.), ВУ=1,75 мин, $(M+H)^+$=489 (способ AS).

[100] Второй элюирующий изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=1,89 мин, $(M+H)^+$=489 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=2,36 мин, $(M+H)^+$=489 (способ AS).

[101]

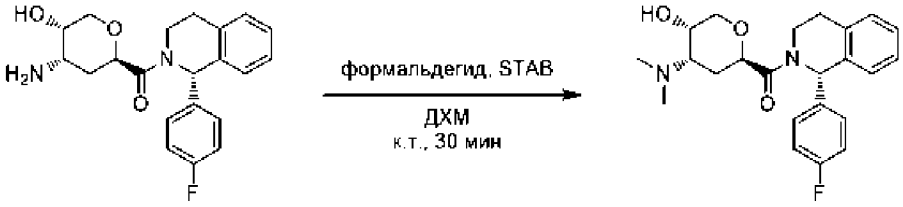
[102] Синтез ((2R,4R,5R)-4-амино-5-этокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5248**).

[103] Раствор ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-(бензиламино)-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (69 мг, 0,141 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (4,0 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 45,1 мг, 0,021 ммоль) и давлении водорода 5,5 бар. После 6 часов, реакционную смесь фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1-6% (7М аммиак в метаноле) в дихлорметане) и препаративной СФХ (способ BS) с получением ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5248**).

[104] ЖХМС: 99%, ВУ=1,09 мин, $(M+H)^+$=399 (способ P). СФХ: 99%, ВУ=2,72 мин, $(M+H)^+$=399 (способ AS).

ПРИМЕР 84

[105] ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-(диметиламино)-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5447)



Соединение 5447

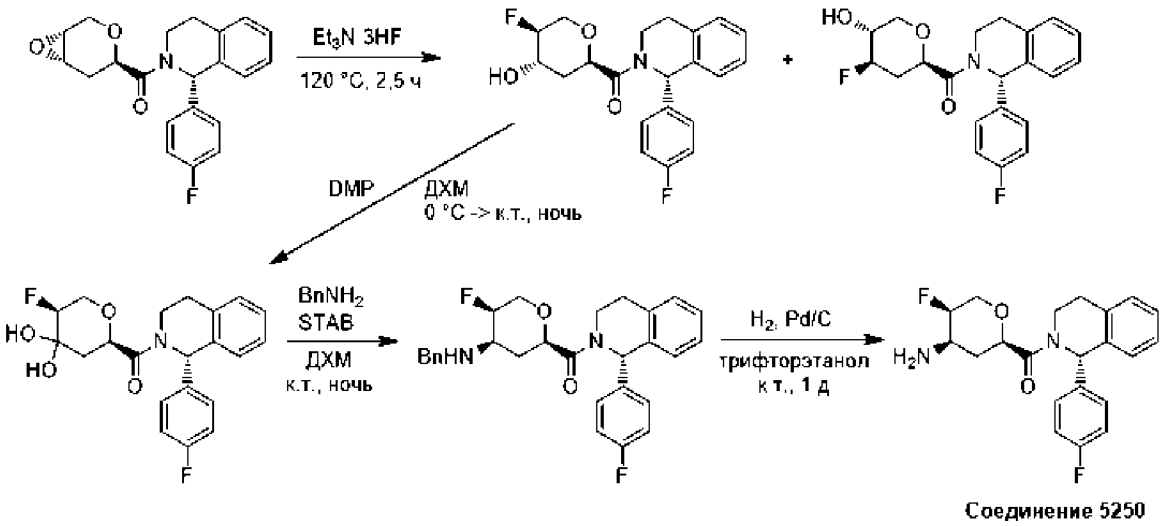
[106] Синтез ((2R,4S,5S)-4-(диметиламино)-5-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[107] Формальдегид (37% масс. раствор в H_2O (стабилизированный 7-8% MeOH), 0,016 мл, 0,213 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (45,2 мг, 0,213 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5051, 79 мг, 0,213 ммоль) в дихлорметане (1 мл). После 10 минут, добавляли дополнительное количество формальдегида (37% масс. раствор в H_2O (стабилизированный с 7-8% MeOH), 0,226 мл, 0,427 ммоль) и триацетоксиборгидрида натрия (181 мг, 0,853 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, разбавляли дихлорметаном (5 мл) и гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:2, 3 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-(диметиламино)-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[108] ЖХМС: 99%, ВУ=1,12 мин, $(M+H)^+$=399 (способ Р).

ПРИМЕР 85

[109] ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5250)



[110] Синтез ((2R,4S,5S)-5-фтор-4-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[111] В атмосфере аргона во флаконе для микроволнового нагрева, триэтиламин тригидрофторид (2,076 мл, 12,73 ммоль) добавляли к ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанону (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 1,0 г, 2,83 ммоль). Флакон закрывали крышкой и помещали на предварительно нагретую песчаную баню при 120 °C. После 2,5 часов, смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (10 мл), и выливали в смесь льда и насыщенного водного раствора Na_2CO_3 (1:2, 30 мл). После прекращения газовыделения смесь дополнительно разбавляли дихлорметаном (30 мл) и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл) и объединенные органические слои промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5M, 20 мл), и смесь водной лимонной кислоты (0,5M) и водного насыщенного раствора хлорида натрия (1:1, 40 мл), сушили над Na_2SO_4, и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30-50% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-фтор-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона в виде первого элюирующего изомера после кристаллизации из метанола и ((2*R*,4*R*,5*R*)-5-фтор-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона в виде второго элюирующего изомера.

[112] Первый элюирующий изомер: ЖХМС: 100%, ВУ=1,94 мин, $(M+H)^+$=374 (способ A). СФХ: 98%, ВУ=2,34 мин, $(M+H)^+$=374 (способ V).

[113] Второй элюирующий изомер: ЖХМС: 100%, ВУ=2,09 мин, $(M+H)^+$=374 (способ A). СФХ: 98%, ВУ=2,50 мин, $(M+H)^+$=374 (способ V).

[114] Синтез ((2R,5S)-5-фтор-4,4-дигидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[115] При 0 °C, периодинан Десс-Мартена (210 мг, 0,495 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-фтор-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (168 мг, 0,450 ммоль) в дихлорметане (сухой, 4,5

мл). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем, смесь разбавляли смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (1:1, 4 мл) и энергично перемешивали. После 15 минут, смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ (1:1, 4 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (10 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 35-95% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,5*S*)-5-фтор-4,4-дигидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[116] ЖХМС: 99%, ВУ=2,03 мин, $(M+H)^+$=390 (способ A).

[117] Синтез ((2R,4R,5R)-4-(бензиламино)-5-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[118] В атмосфере азота, бензиламин (0,082 мл, 0,749 ммоль) добавляли в раствор (2*R*,5*S*)-5-фтор-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пиран-4-она (139 мг, 0,374 ммоль) в дихлорметане (сухой, 3,7 мл). Через 35 минут, триацетоксиборгидрид натрия (198 мг, 0,936 ммоль) добавляли и полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (6 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (4 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (10 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1-6% (7M аммиак в метаноле) в дихлорметане) и 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 210 нм). Фракции продукта объединяли, разбавляли смесью насыщенного водного раствора хлорида натрия и насыщенного водного раствора Na_2CO_3 (1:1, 10 мл), и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-(бензиламино)-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[119] ЖХМС: 99%, ВУ=1,72 мин, $(M+H)^+$=463 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=4,62 мин, $(M+H)^+$=463 (способ F).

[120] Синтез ((2R,4R,5R)-4-амино-5-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5250**).

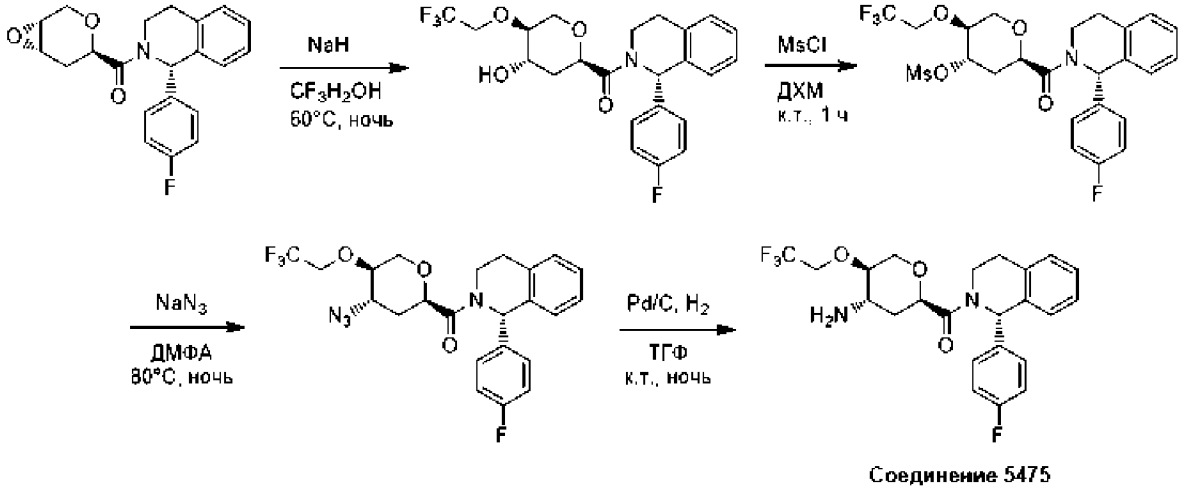
[121] Раствор ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-(бензиламино)-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (75 мг, 0,162 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (4,0 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 51,8 мг, 0,024 ммоль) и давлении водорода 5,5 бар. Через 1 день, реакционную смесь фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную

фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:2, 3 мл) с получением ((2*R*,4*R*,5*R*)-4-амино-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5250**).

[122] ЖХМС: 99%, ВУ=1,04 мин, $(M+H)^+$=373 (способ P).

ПРИМЕР 86

[123] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5475)



Соединение 5475

[124] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4S,5S)-4-гидрокси-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

[125] В атмосфере азота, гидрид натрия (60% масс. дисперсия в масле, 56,6 мг, 1,415 ммоль) добавляли к 2,2,2-трифторэтанолу (5 мл). Затем добавляли ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 250 мг, 0,707 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40-100% этилацетат в гептане) и препаративной СФХ (способ Z) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона.

[126] ЖХМС: 97%, ВУ=2,06 мин, $(M+H)^+$=454 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=3,55 мин, $(M+H)^+$=454 (способ Z).

[127] Синтез (2R,4S,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната.

[128] Триэтиламин (0,069 мл, 0,496 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,026 мл, 0,331 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-пропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (75 мг, 0,165 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Через 1 час, смесь промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5M) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, пропускали через фазовый

разделитель, и выпаривали при пониженном давлении с получением (2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната.

[129] ЖХМС: 99%, ВУ=1,91 мин, $(M+H)^+$=532 (способ Р).

[130] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метанона.

[131] Азид натрия (33,0 мг, 0,508 ммоль) добавляли в раствор (2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (0,165 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамида (6 мл) и смесь нагревали до 80 °С. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3 х). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[132] ЖХМС: 96%, ВУ=2,24 мин, $(M+H)^+$=479 (способ А).

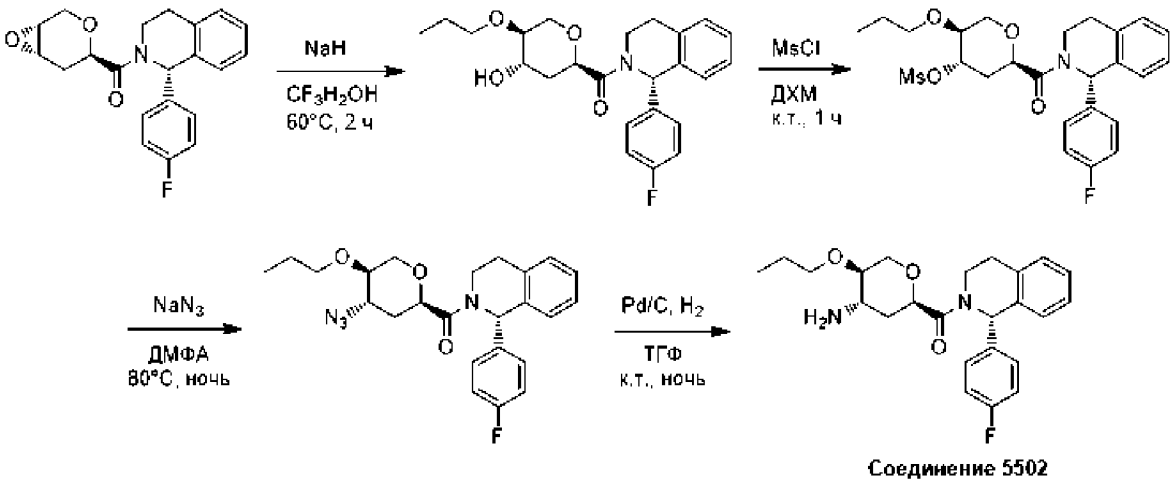
[133] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1Н)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5475**).

[134] Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (46 мг, 0,096 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 20,46 мг, 0,019 ммоль) и водорода при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5475**).

[135] ЖХМС: 99%, ВУ=1,20 мин, $(M+H)^+$=453 (способ Р).

ПРИМЕР 87

[136] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-пропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5502)



Соединение 5502

[137] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4S,5S)-4-гидрокси-5-пропокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

[138] Исходя из ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 240 мг, 0,679 ммоль) и 1-пропанола (5 мл), получали ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-пропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон, как описано для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5475).

[139] ЖХМС: 99%, ВУ=2,03 мин, $(M+H)^+$=414 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=4,53 мин, $(M+H)^+$=414 (способ Z).

[140] Синтез (2R,4S,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-пропокситетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната.

[141] Исходя из ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-пропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (160 мг, 0,387 ммоль), (2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-пропокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфонат (170 мг) получали, как описано для (2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (см. СОЕДИНЕНИЕ 5475).

[142] ЖХМС: 98%, ВУ=2,18 мин, $(M+H)^+$=492 (способ A).

[143] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-пропокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[144] Исходя из (2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-пропокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (170 мг, 0,346 ммоль), ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-пропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон получали, как описано для ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5475).

[145] ЖХМС: 99%, ВУ=2,14 мин, $(M+H)^+$=439 (способ P).

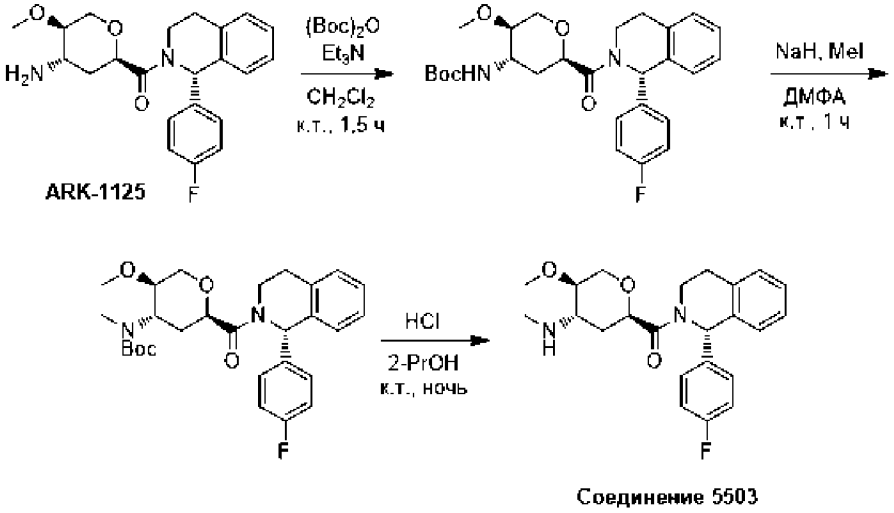
[146] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-пропокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5502)**.

[147] Исходя из ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-пропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (120 мг, 0,274 ммоль), ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-пропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5502**) получали, как описано для ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(2,2,2-трифторэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5475).

[148] ЖХМС: 95%, ВУ=1,20 мин, $(M+H)^+$=413 (способ P).

ПРИМЕР 88

[149] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*R*)-5-метокси-4-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (Соединение 5503)



Соединение 5503

[150] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[151] Ди-трет-бутил дикарбонат (36,2 мг, 0,166 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5077**, 53 мг, 0,138 ммоль) и триэтиламин (0,023 мл, 0,166 ммоль) в дихлорметане. Через 1,5 часа, реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[152] ЖХМС: 100%, ВУ=2,13 мин, $(M+H)^+$=485 (способ A).

[153] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)(метил)карбамата.

[154] В атмосфере азота, гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 3,96 мг, 0,099 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (40,0

мг, 0,083 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 0,415 мл). Через 15 минут, добавляли йодметан (18 мкл, 0,289 ммоль) и смесь перемешивали в течение 50 минут. Затем смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (1 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (4×2 мл), сушили над Na_2SO_4, и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-60% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(метил)карбамата.

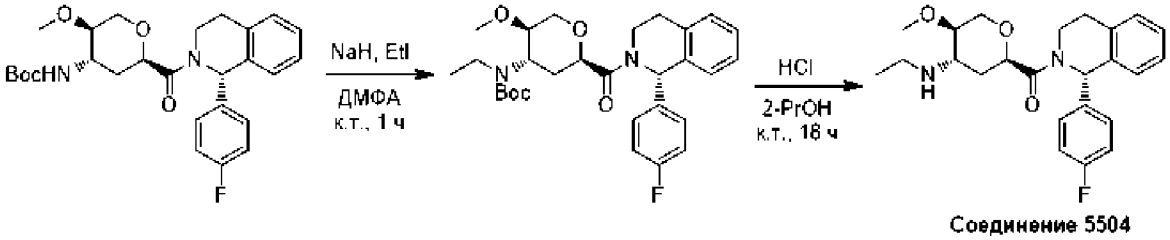
[155] ЖХМС: 100%, ВУ=2,25 мин, $(M+H)^+$=499 (способ А).

[156] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4S,5R)-5-метокси-4-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5503**).

[157] HCl (5-6 М в 2-пропаноле), 0,354 мл, 1,949 ммоль) по каплям добавляли к раствору трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(метил)карбамата (32,4 мг, 0,065 ммоль) в 2-пропаноле (0,650 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (4 мл) и промывали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (1,5 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:2, 2 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*R*)-5-метокси-4-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5503**). ЖХМС: 99%, ВУ=1,11 мин, $(M+H)^+$=399 (способ Р). СФХ: 100%, ВУ=2,54 мин, $(M+H)^+$=399 (способ AS).

ПРИМЕР 89

[158] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-(этиламино)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (Соединение 5504)



Соединение 5504

[159] Синтез трет-бутил этил((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[160] Исходя из трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5503, 38,4 мг, 0,079 ммоль) и этилйодида (22,2 мкл, 0,277 ммоль), трет-

бутил этил((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат получали, как описано для трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(метил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5503).

[161] ЖХМС: 99%, ВУ=2,49 мин, $(M+H)^+$=513 (способ A).

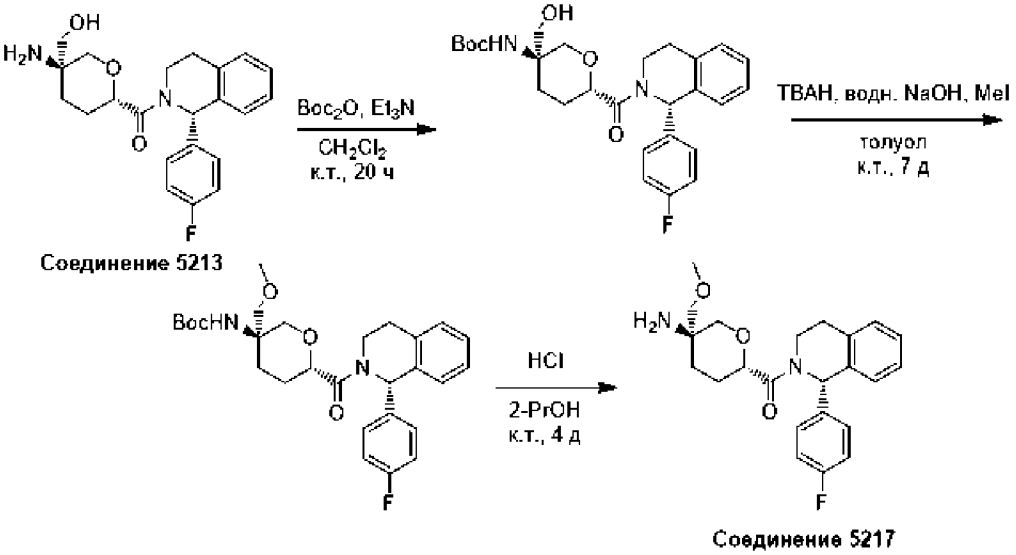
[162] Синтез ((2R,4S,5R)-4-(этиламино)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[163] Исходя из трет-бутил этил((2*R*,4*S*,5R)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (31,8 мг, 0,062 ммоль), ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-(этиламино)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**Соединение 5504**) получали, как описано для ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*R*)-5-метокси-4-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5503**).

[164] ЖХМС: 98%, ВУ=1,14 мин, $(M+H)^+$=413 (способ P). СФХ: 99%, ВУ=2,33 мин, $(M+H)^+$=413 (способ AU).

ПРИМЕР 90

[165] ((2*S*,5*S*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (Соединение 5217)



[166] Синтез трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[167] Ди-трет-бутил дикарбонат (47,5 мг, 0,218 ммоль) добавляли в раствор неочищенного ((2*S*,5*S*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5213**, 0,145 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После 20 часов, реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-

фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата.

[168] ЖХМС: 95%, ВУ=2,05 мин, $(M+H)^+$= 485 (способ A).

[169] Синтез трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[170] Гидроксид натрия (50% масс. раствор в воде, 0,063 мл, 1,67 ммоль) и метилйодид (0,014 мл, 0,223 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (27 мг, 0,056 ммоль) и гидросульфат тетрабутиламмония (5,7 мг, 0,017 ммоль) в толуоле (2 мл). Через 4 дня, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и водой (1 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток переносили в толуоле (2 мл) и добавляли гидросульфат тетрабутиламмония (11,4 мг, 0,033 ммоль), гидроксид натрия (50% масс. раствор в воде, 0,126 мл, 3,34 ммоль) и метилйодид (0,035 мл, 0,557 ммоль) в течение 3 дней. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и водой (1 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 30% A; t=16 мин 70% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 220/292 нм) с получением трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (10,7 мг) в виде белого твердого вещества после лиофилизации.

[171] ЖХМС: 99%, ВУ=2,19 мин, $(M+H)^+$=499 (способ A).

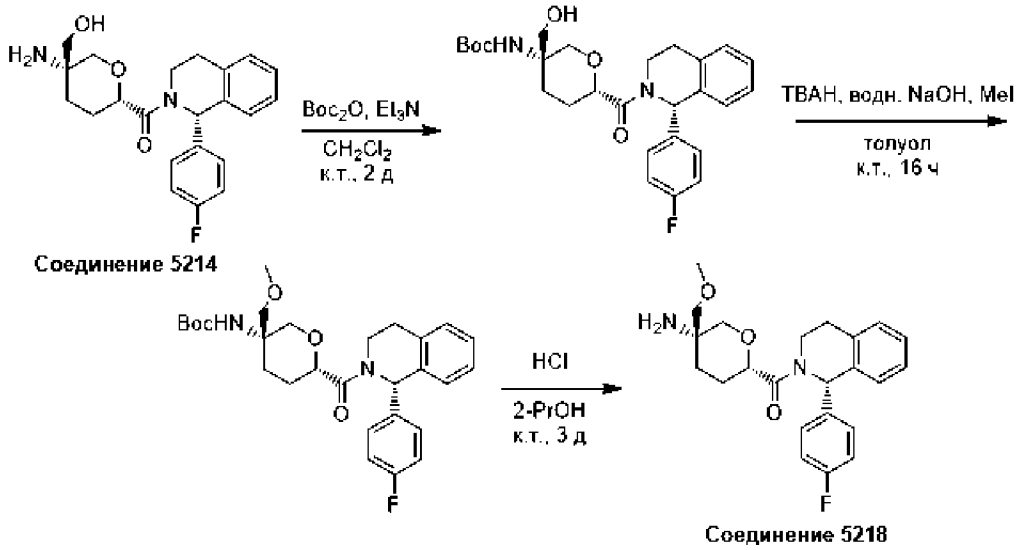
[172] Синтез ((2S,5S)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**Соединение 5217**).

[173] HCl (6 M в 2-пропаноле, 0,283 мл, 1,697 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (9 мг, 0,018 ммоль) в 2-пропаноле (1 мл). Через 4 дня, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором K_2CO_3 (3 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1,5 мл) и наносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2,3 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) и лиофилизировали с получением ((2*S*,5*S*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**Соединение 5217**).

[174] ЖХМС: 99%, ВУ=1,08 мин, $(M+H)^+$=399 (способ P). СФХ: 99%, ВУ=2,51 мин, $(M+H)^+$=399 (способ AS).

ПРИМЕР 91

[175] ((2*S*,5*R*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5218)



Соединение 5214

Соединение 5218

[176] Синтез трет-бутил ((3R,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[177] Исходя из ((2*S*,5*R*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (Соединение 5214, 56,1 мг, 0,146 ммоль), ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали, как описано для трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5214).

[178] ЖХМС: 94%, ВУ=2,08 мин, $(M+H)^+$=485 (способ А).

[179] Синтез трет-бутил ((3R,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[180] Исходя из трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (28 мг, 0,058 ммоль), трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали, как описано для трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5217).

[181] ЖХМС: 99%, ВУ=2,22 мин, $(M+H)^+$=499 (способ А).

[182] Синтез ((2S,5R)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5218**).

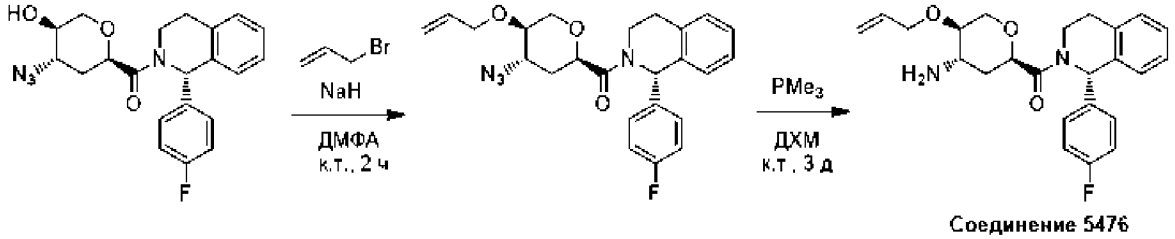
[183] Исходя из трет-бутил ((3*R*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (11 мг, 0,022 ммоль), ((2*S*,5*R*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-

пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5218**) получали, как описано для ((2*S*,5*S*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5217).

[184] ЖХМС: 99%, ВУ=1,07 мин, $(M+H)^+$=399 (способ P).

ПРИМЕР 92

[185] ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(аллилокси)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5476)



Соединение 5476

[186] Синтез ((2R,4S,5R)-5-(аллилокси)-4-азидотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[187] В атмосфере азота, гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 13,1 мг, 0,272 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5077, 90 мг, 0,227 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (сухой, 4 мл). После 10 минут, добавляли аллилбромид (0,030 мл, 0,341 ммоль). После 2 часов, смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(аллилокси)-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[188] ЖХМС: 98%, ВУ=2,24 мин, $(M+H)^+$=437 (способ A).

[189] Синтез ((2R,4S,5R)-5-(аллилокси)-4-аминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона **(СОЕДИНЕНИЕ 5476)**.

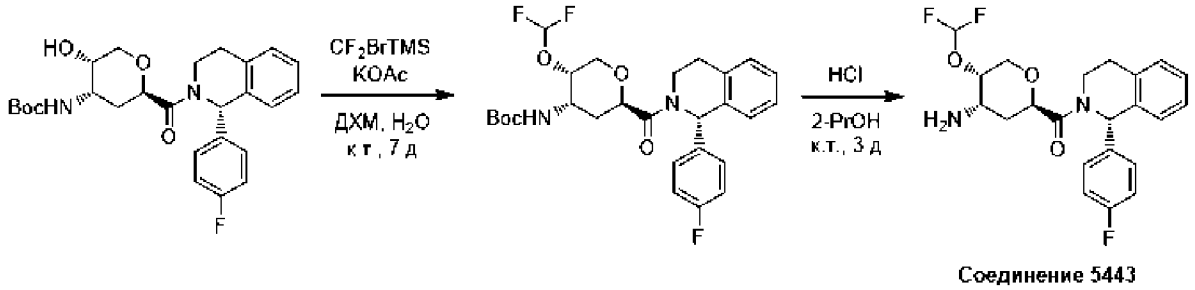
[190] В атмосфере азота, триметилфосфин (1,0 М в тетрагидрофуране, 0,149 мл, 0,149 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(аллилокси)-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (65 мг, 0,149 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 4 мл). После помешивания в течение выходных, другую порцию триметилфосфина (1,0 М в тетрагидрофуране, 0,179 мл, 0,179 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение дополнительных 4 часов. Затем добавляли водный растор NaOH (1 М, 3 мл). Смесь энергично перемешивали и экстрагировали дихлорметаном. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (2 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали

досуха при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(аллилокси)-4-аминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[191] ЖХМС: 95%, ВУ=1,17 мин, $(M+H)^+$=411 (способ P).

ПРИМЕР 93

[192] ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-(дифторметокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5443)



Соединение 5443

[193] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5S)-5-(дифторметокси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[194] Через 5 минут, триметил(бромдифторметил)силан (0,066 мл, 0,425 ммоль) добавляли порциями в смесь трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидроксителрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5052, 100 мг, 0,213 ммоль) и ацетат калия (83 мг, 0,850 ммоль) в смесь дихлорметана (0,2 мл) и воды (0,2 мл). Дополнительное количество ацетата калия (83 мг, 0,850 ммоль) и триметил(бромдифторметил)силана (0,066 мл, 0,425 ммоль) добавляли каждый день в течение 4 дней подряд. Перемешивание продолжали в течение дополнительных 3 дней и затем смесь разбавляли дихлорметаном (8 мл) и водой (8 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-(дифторметокси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (33,8 мг) в виде белого твердого вещества.

[195] ЖХМС: 81%, ВУ=2,21 мин, $(M+H)^+$=521 (способ A).

[196] Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-(дифторметокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5443**).

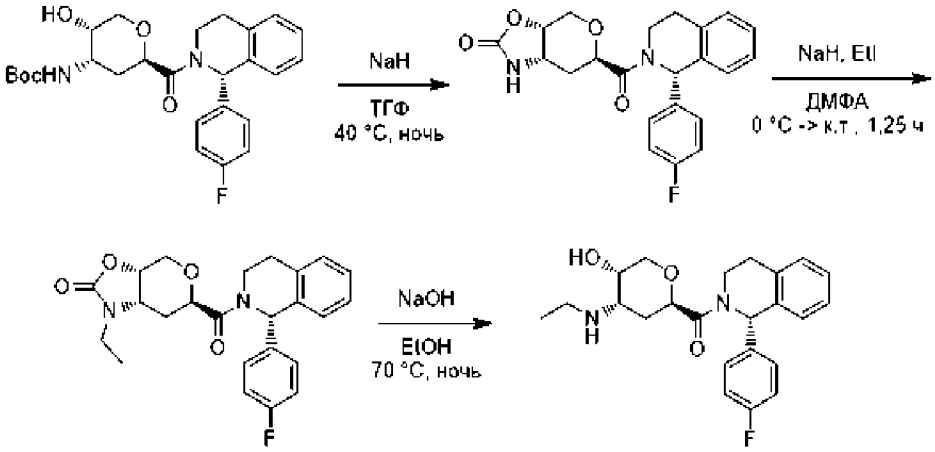
[197] HCl в 2-пропаноле (5,5 М, 0,452 мл, 2,486 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-(дифторметокси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (43 мг, 0,083 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл). После перемешивания в течение 3 днех, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и наносили

на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (7 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-(дифторметокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5443**).

[198] ЖХМС: 95%, ВУ=1,112 мин, $(M+H)^+$=421 (способ Р).

ПРИМЕР 94

[199] ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-(этиламино)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5508)



[200] Синтез (3aS,6R,7aS)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2H-пирано[4,3-d]оксазол-2-она.

[201] В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% масс. в минеральном масле, 8,50 мг, 0,213 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5052, 100 мг, 0,213 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 5 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°С и перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 30-100% этилацетат в гептане) с получением (3a*S*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[4,3-d]оксазол-2-она.

[202] ЖХМС: 99%, ВУ=1,87 мин, $(M+H)^+$=397 (способ А).

[203] Синтез (3aS,6R,7aS)-1-этил-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2H-пирано[4,3-d]оксазол-2-она.

[204] В атмосфере аргона при 0 °С, гидрид натрия (60% масс. в минеральном масле, 6,93 мг, 0,173 ммоль) добавляли в раствор (3a*S*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[4,3-d]оксазол-2-она (57,2 мг, 0,144 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 1,5 мл). После 15 минут, добавляли этилйодид (0,058 мл, 0,721 ммоль). После 1 часа, реакционную смесь гасили водой (4 мл) и

разбавляли этилацетатом. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (силикагель, 30-100 этилацетат в гептане) с получением (3a*S*,6*R*,7a*S*)-1-этил-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[4,3-d]оксазол-2-она.

[205] ЖХМС: 98%, ВУ=1,98 мин, $(M+H)^+$=425 (способ A).

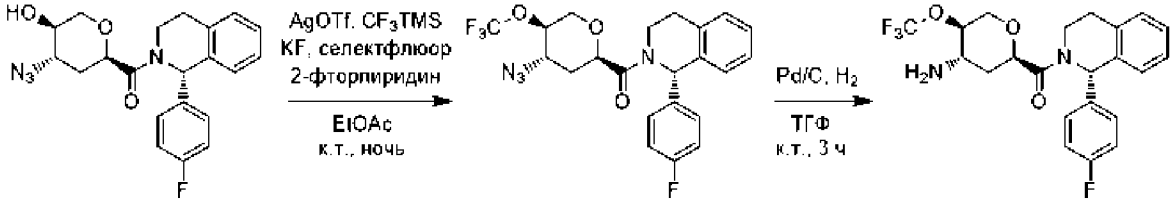
[206] Синтез ((2R,4S,5S)-4-(этиламино)-5-гидроситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона **(СОЕДИНЕНИЕ 5508)**.

[207] Водный раствор NaOH (2 M, 0,568 мл, 1,136 ммоль) добавляли в раствор (3a*S*,6*R*,7a*S*)-1-этил-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[4,3-d]оксазол-2-она (48,2 мг, 0,114 ммоль) в этаноле (3 мл) и смесь нагревали до 70 °C. После перемешивания в течение ночи, смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (5 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной СФХ (способ BS) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-(этиламино)-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[208] ЖХМС: 99%, ВУ=1,05 мин, $(M+H)^+$=399, (способ P). СФХ: 99%, ВУ=2,78 мин, $(M+H)^+$=399, (способ AS).

ПРИМЕР 95

[209] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(трифторметокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5507)



Соединение 5507

[210] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-(трифторметокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[211] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-Азидо-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (см. СОЕДИНЕНИЕ 5075, 313 мг, 0,790 ммоль) концентрировали из этилацетата (10 мл), помещали под аргон и переносили в бокс с перчатками. Добавляли селектфтор (420 мг, 1,184 ммоль), трифлат серебра (609 мг, 2,369 ммоль) и фторид калия (безводный, 138 мг, 2,369 ммоль). Реакционную колбу накрывали алюминиевой фольгой. Затем последовательно добавляли этилацетат (сухой, 4 мл) 2-фторпиридин (0,272 мл, 3,16 ммоль), и (трифторметил)триметилсилан (0,376 мл, 2,369 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавляли этилацетатом (10

мл), фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные фильтраты разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (40 мл) и полученную смесь фильтровали через целит. Остаток промывали этилацетатом (3×5 мл). Слои объединенных фильтратов разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле, покрывали гидроматрицей и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-60% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(трифторметокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[212] ЖХМС: 95%, ВУ=2,26 мин, $(M+H)^+$=465 (способ А).

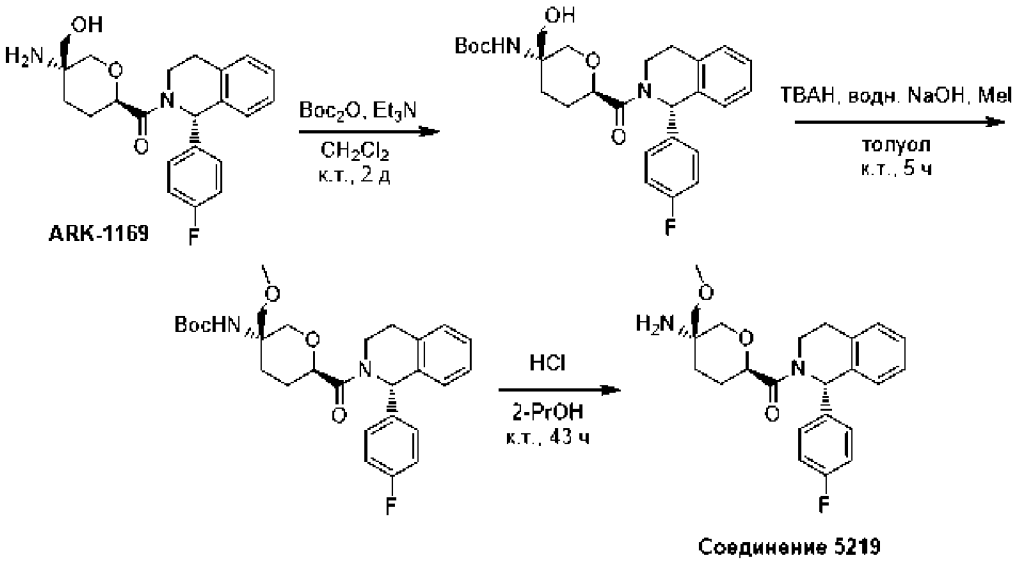
[213] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-(трифторметокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5507**).

[214] Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(трифторметокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (154 мг, 0,332 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 50 мг, 0,023 ммоль) и водорода при атмосферном давлении. После 3 часов, реакционную смесь разбавляли метанолом (10 мл), фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 10% А; t=2 мин 10% А; t=17 мин 50% А; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% А; детекция: 215/254 нм). Фракции продукта объединяли, разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, частично концентрировали для удаления ацетонитрила и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой пропускали через фазовый разделитель и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ацетонитрила и воды (1:1, 15 мл), фильтровали через нейлоновый фильтр (0,45 мкм), и лиофилизировали с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(трифторметокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5507**).

[215] ЖХМС: 99%, ВУ=2,95 мин, $(M+H)^+$=439 (способ АК).

ПРИМЕР 96

[216] ((2*R*,5*R*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5219)



[217] Синтез трет-бутил ((3R,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[218] Исходя из неочищенного ((2*R*,5*R*)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5215, 0,145 ммоль), трет-бутил ((3*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали, как описано для трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5217). Стереохимию 5-аминопиранового центра присваивали произвольно.

[219] ЖХМС: 98%, ВУ=2,09 мин $(M+H)^{+}$=485 (способ А).

[220] Синтез трет-бутил ((3R,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[221] Исходя из трет-бутил ((3*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (34 мг, 0,070 ммоль), трет-бутил ((3*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали, как описано для трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5217). Стереохимию 5-аминопиранового центра присваивали произвольно.

[222] ЖХМС: 99%, ВУ=2,23 мин, $(M+H)^{+}$=499 (способ А).

[223] Синтез ((2R,5R)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5219**).

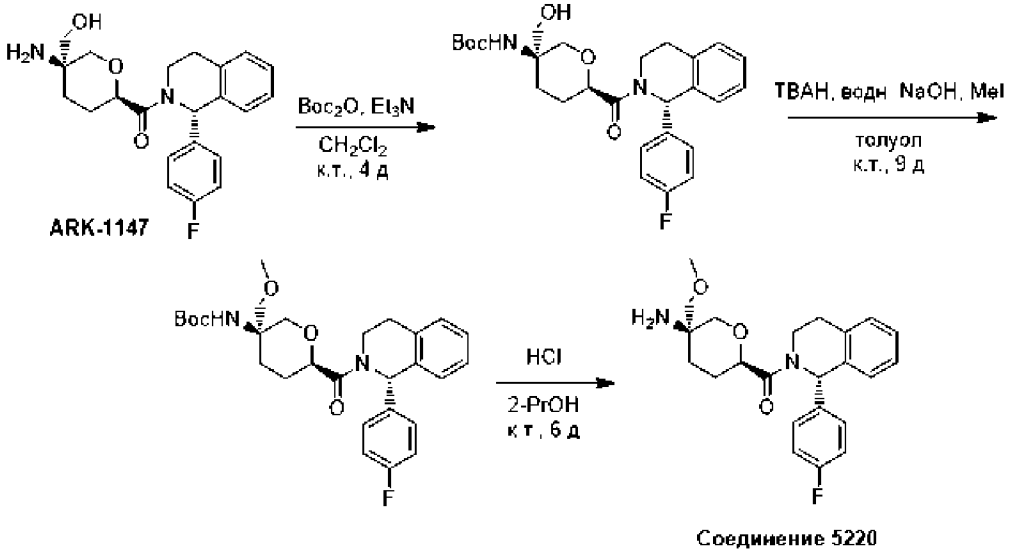
[224] Исходя из трет-бутил ((3*R*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-

ил)карбамата (13 мг, 0,026 ммоль), ((2*R*,5*R*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5219**) получали, как описано для ((2*S*,5*S*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5217). Стереохимию 5-аминопиранового центра присваивали произвольно.

[225] ЖХМС: 99%, ВУ=1,08 мин, $(M+H)^+$=399 (способ P).

ПРИМЕР 97

[226] ((2*R*,5*S*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5220)



Соединение 5220

[227] Синтез трет-бутил ((3S,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата

[228] Исходя из неочищенного ((2R,5S)-5-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5216, 0,145 ммоль), трет-бутил ((3S,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамат получали, как описано для трет-бутил ((3S,6S)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5217). Стереохимию 5-аминопиранового центра присваивали произвольно.

[229] ЖХМС: 99%, ВУ=2,06 мин $(M+H)^+$=485 (способ A).

[230] Синтез трет-бутил ((3S,6R)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[231] Исходя из трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (17 мг, 0,035 ммоль), трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамат получали, как описано для трет-бутил ((3*S*,6*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5217). Стереохимию 5-аминопиранового центра присваивали произвольно.

[232] ЖХМС: 99%, ВУ=2,21 мин, $(M+H)^+$=499 (способ A).

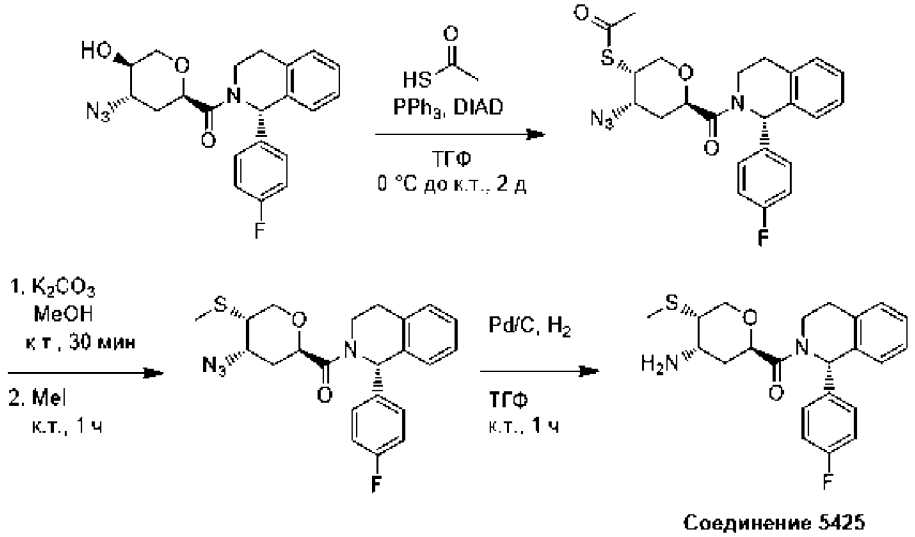
[233] Синтез ((2R,5S)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5220**).

[234] Исходя из трет-бутил ((3*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (6 мг, 0,012 ммоль), ((2*R*,5*S*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5220**) получали, как описано для ((2*S*,5*S*)-5-амино-5-(метоксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5217). Стереохимию 5-аминопиранового центра присваивали произвольно.

[235] ЖХМС: 94%, ВУ=1,08 мин, $(M+H)^+$=399 (способ P, 40 °C).

ПРИМЕР 98

[236] ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5425)



Соединение 5425

[237] Синтез *S*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил) этантиоата.

[238] В атмосфере аргона при 0 °C, диизопропил азодикарбоксилат (0,221 мл, 1,135 ммоль) добавляли в раствор трифенилфосфина (298 мг, 1,14 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Смесь нагревали до 30 °C, перемешивали в течение 1 часа, и еще раз охлаждали до 0 °C. Добавляли раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидроксitетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5077, 300 мг, 0,757 ммоль) и тиоуксусной кислоты (0,082 мл, 1,135 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и после 1 часа, смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение

ночи. В отдельной колбе в атмосфере аргона при 0 °C, диизопропил азодикарбоксилат (0,221 мл, 1,135 ммоль) добавляли в раствор трифенилфосфина (298 мг, 1,135 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и перемешивали в течение 1 часа при 0 °C. Затем добавляли первую реакционную смесь с последующим добавлением тиоуксусной кислоты (0,054 мл, 0,757 ммоль). Этой смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение еще одного дня. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-35% этилацетат в гептане) с получением *S*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил) этантиоата.

[239] ЖХМС: 79%, ВУ=2,25 мин, $(M+H)^+$=455 (способ B).

[240] Синтез ((2R,4S,5S)-4-азидо-5-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[241] Карбонат калия (85 мг, 0,616 ммоль) добавляли в раствор *S*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил) этантиоата (106 мг, 0,205 ммоль) в метаноле (4 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Метилйодид (0,030 мл, 0,480 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли дихлорметаном (3 мл) и водой (3 мл). Органическую фазу пропускали через фазовый разделитель и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-30% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[242] ЖХМС: 100%, ВУ=2,20 мин, $(M+H)^+$=427 (способ A).

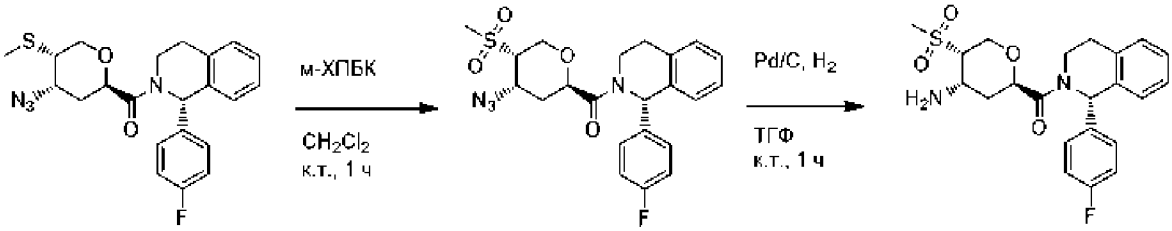
[243] Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5425**).

[244] Раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (30 мг, 0,070 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 60 мг, 0,045 ммоль) под водородом при атмосферном давлении. После 1 часа, смесь фильтровали через 45 мкм нейлоновый фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 10% A; t=16 мин 50% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 220/264 нм). Фракции продукта объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 2 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5425**).

[245] ЖХМС: 100%, ВУ=1,11 мин, $(M+H)^+$=401 (способ P).

ПРИМЕР 99

[246] ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5426)



Соединение 5426

[247] Синтез ((2R,4S,5S)-4-азидо-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[248] мета-Хлорпероксибензойную кислоту (70% масс., 49,6 мг, 0,201 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5425, 39 мг, 0,091 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и смесью насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$, насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и водой (1:1:1, 10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Слои разделяли с помощью фазового разделительного фильтра. Органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[249] ЖХМС: 96%, ВУ=2,05 мин, $(M+H)^+$=459 (способ A).

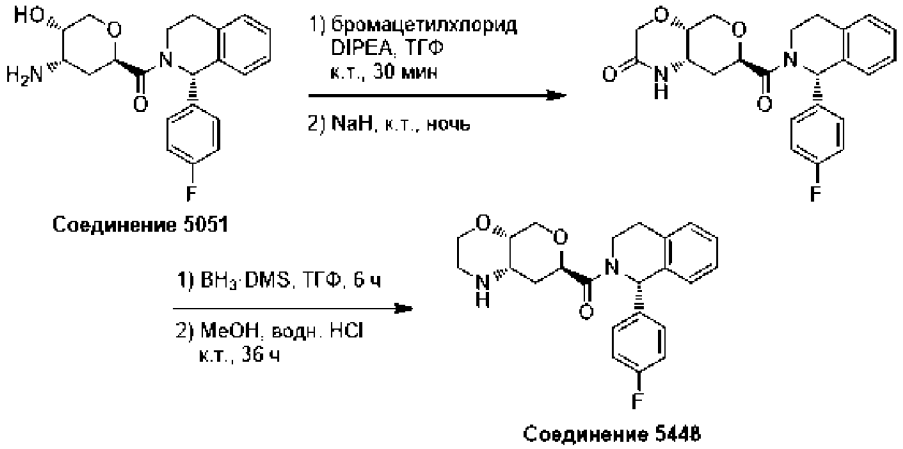
[250] Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5426**).

[251] Раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (40 мг, 0,087 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, кончик шпателя) при водороде при атмосферном давлении. После 1 часа, смесь фильтровали через 45 мкм нейлоновый фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 2 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5426**).

[252] ЖХМС: 99%, ВУ=2,86 мин, $(M+H)^+$=433 (способ AK).

ПРИМЕР 100

[253] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*S*,7*R*,8a*S*)-октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5448)



[254] Синтез (4aS,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-2(3H)-она.

[255] Раствор бромацетилхлорида (0,050 мл, 0,594 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (200 мг, 0,540 ммоль) и *N*, *N*-диизопропилэтиламина (0,283 мл, 1,620 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Через 30 минут, добавляли гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 64,8 мг, 1,620 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. В течение дня, добавляли дополнительные порции гидрида натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 13 мг, 0,325 ммоль и 6,5 мг, 0,163 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Добавляли молекулярные сита и дополнительное количество гидрида натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 13 мг, 0,325 ммоль) и перемешивание продолжали в течение еще одного дня. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (15 мл) и дихлорметана (30 мл). Органический слой собирали, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением (4a*S*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-2(3*H*)-она.

[256] ЖХМС: 98%, ВУ=1,89 мин, $(M+H)^+$=411 (способ А).

[257] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aS,7R,8aS)-октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5448**).

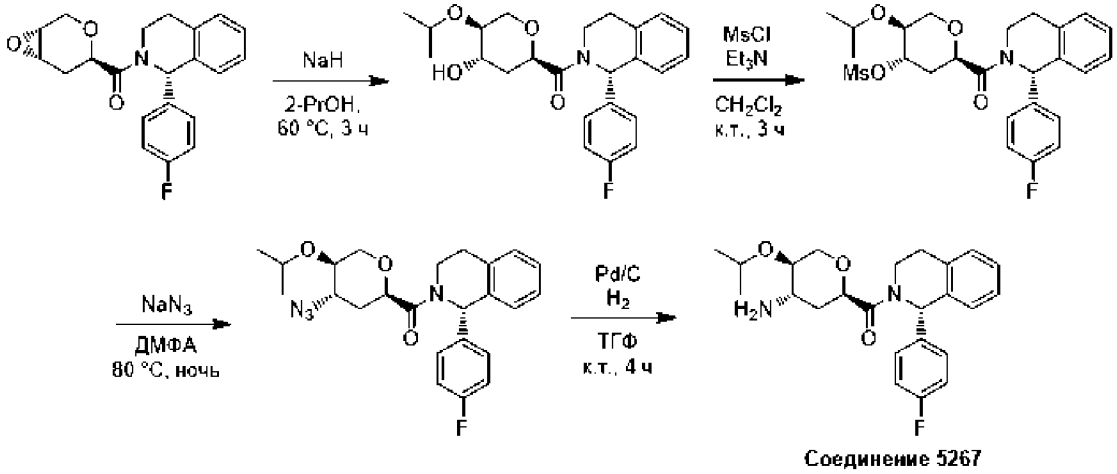
[258] Боран-диметилсульфид комплекс (2 М в тетрагидрофуране, 0,453 мл, 0,906 ммоль) добавляли в раствор ((4a*S*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-2(3*H*)-она (93 мг, 0,227 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 1 мл). После 6 часов, реакционную смесь разбавляли смесью метанола и водной HCl (1 М) (1:1, 6 мл). После 36 часов, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат

выпаривали при пониженном давлении. Остаток объединяли с неочищенным продуктом той же реакции (исходя из 31 мг, 0,076 ммоль), растворяли в метаноле (2 мл), наносили на колонку SCX (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной СФХ (способ AW) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*S*,7*R*,8a*S*)-октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5448**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 3 мл).

[259] ЖХМС: 99%, ВУ=1,06 мин, $(M+H)^+$=397 (способ P). СФХ: 98%, ВУ=3,55 мин, $(M+H)^+$=397 (способ W).

ПРИМЕР 101

[260] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-изопропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5267)



Соединение 5267

[261] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4S,5S)-4-гидрокси-5-изопропокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

[262] В атмосфере аргона, горячий раствор ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 300 мг, 0,849 ммоль) в 2-пропаноле (1,5 мл) добавляли в суспензию гидрида натрия (60% масс. в минеральном масле, 67,9 мг, 1,698 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). После перемешивания при 60°C в течение 3 часов, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (10 мл) и полученную смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл). Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-70% этилацетат в гептане) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-изопропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона.

[263] ЖХМС: 96%, ВУ=2,01 мин, $(M+H)^+$=414 (способ A). СФХ: 96%, ВУ=2,14 мин, $(M+H)^+$=414 (способ V).

[264] Синтез (2R,4S,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-изопропокситетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната.

[265] Триэтиламин (0,145 мл, 1,040 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (0,061 мл, 0,780 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-изопропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (215 мг, 0,520 ммоль) в дихлорметане (3 мл). После 2 часов, дополнительное количество триэтиламина (5 капель) и метансульфонилхлорида (2 капли) добавляли и перемешивание продолжали в течение еще одного часа. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 0,5 часа. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-изопропокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната.

[266] ЖХМС: 98%, ВУ=2,09 мин, $(M+H)^+$=492 (способ B).

[267] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-изопропокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[268] Азид натрия (116 мг, 1,780 ммоль) добавляли в раствор (2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-изопропокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (250 мг, 0,509 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл), промывали смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и воды (1:1, 10 мл), и насыщенного водного раствора хлорида натрия (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4, и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в толуоле, наносили на гидроматрицу и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-50% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-изопропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[269] ЖХМС: 99%, ВУ=2,32 мин, $(M+H)^+$=439 (способ B).

[270] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-изопропокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5267**).

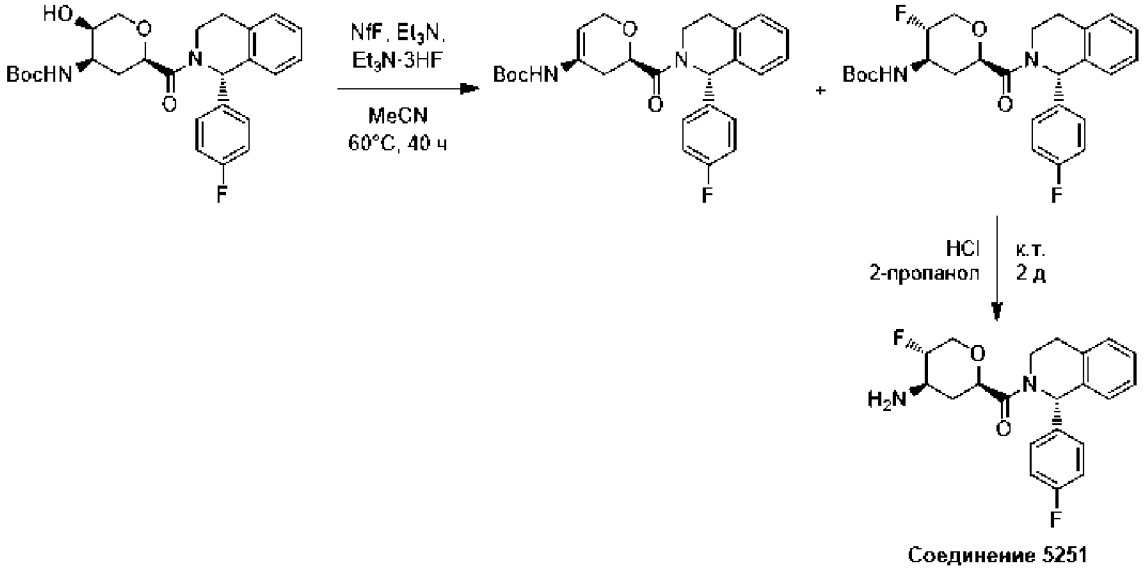
[271] Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-изопропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (114 мг, 0,260 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 30 мг, 0,014 ммоль) и водорода при атмосферном давлении. После 4 часов, реакционную смесь разбавляли метанолом (10 мл) и фильтровали через нейлоновый фильтр (0,45 мкм). Фильтрат выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 10% A; t=2 мин 10% A; t=17 мин 50% A; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% A; детекция: 215 нм). Продукт, содержащий фракции, объединяли, разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (до щелочной реакции на бумаге для определения pH), и частично концентрировали для удаления ацетонитрила. Водную фазу перемешивали с дихлорметаном в течение 0,5 часа, после чего слои разделяли с помощью фазового разделителя. Органический фильтрат

выпаривали при пониженном давлении с получением ((2R,4S,5R)-4-амино-5-изопропокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5267**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[272] ЖХМС: 99%, ВУ=1,18 мин, $(M+H)^+$=413 (способ P).

ПРИМЕР 102

[273] ((2*R*,4*R*,5*S*)-4-амино-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5251)



Соединение 5251

[274] Синтез трет-бутил ((2R,4R,5S)-5-фтор-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[275] В атмосфере азота, триэтиламин тригидрофторид (0,208 мл, 1,275 ммоль) и перфтор-1-бутансульфонилфторид (0,229 мл, 1,275 ммоль) добавляли в растворе трет-бутил ((2R,4R,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5259, 200 мг, 0,425 ммоль) и триэтиламина (0,391 мл, 2,81 ммоль) в ацетонитриле (сухой, 10 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,118 мл, 0,850 ммоль), триэтиламин тригидрофторида (0,069 мл, 0,425 ммоль), и перфтор-1-бутансульфонилфторида (0,076 мл, 0,425 ммоль) и перемешивание при 60°C продолжали в течение дополнительных 5 дней. Затем после охлаждения смеси до комнатной температуры, смесь выливали в холодный насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (два раза). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гептане) и препаративной СФХ (способ AN) с получением трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*S*)-5-фтор-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[276] ЖХМС: 99%, ВУ=2,16 мин, $(M+Na)^+$=495 (способ B).

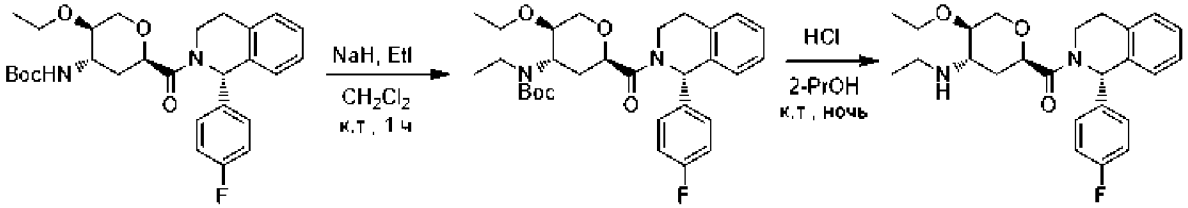
[277] Синтез ((2R,4R,5S)-4-амино-5-фтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5251**).

[278] HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,5 мл, 2,75 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*S*)-5-фтор-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (18 мг, 0,038 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). После 2 дней, смесь разделяли между дихлорметаном (25 мл) и смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и воды (1:1, 20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (25 мл). Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,4*R*,5*S*)-4-амино-5-фтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5251**).

[279] ЖХМС: 99%, ВУ=1,06 мин, $(M+H)^+$=373 (способ P).

ПРИМЕР 103

[280] ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-4-(этиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5510



Соединение 5510

[281] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-этокси-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(этил)карбамата.

[282] Гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 7,7 мг, 0,193 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5501, 80 мг, 0,160 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл). После 10 минут, добавляли йодэтан (0,038 мл, 0,481 ммоль). После 1 часа, смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(этил)карбамата.

[283] ЖХМС: 99%, ВУ=2,38 мин, $(M+H)^+$=527 (способ A).

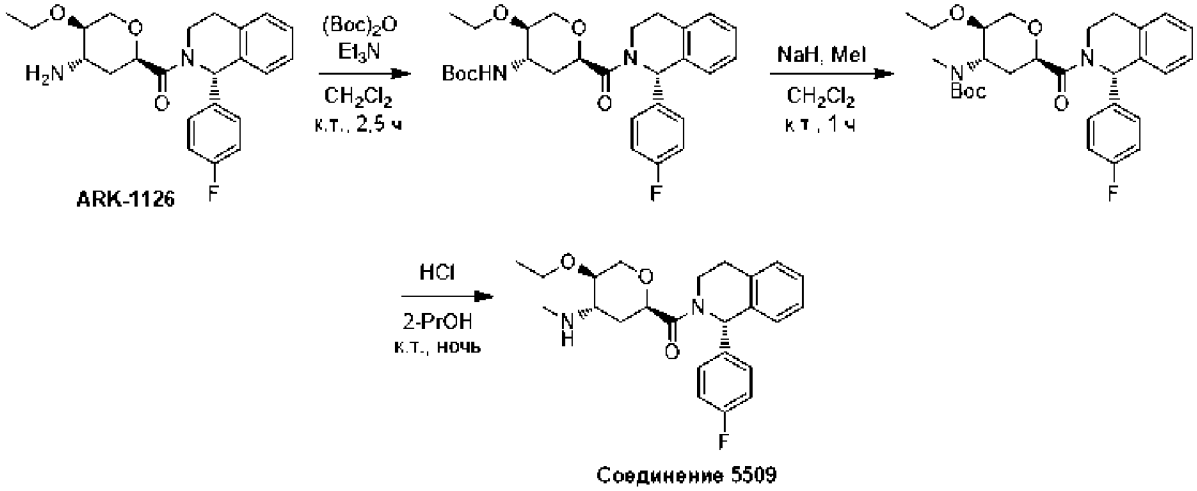
[284] Синтез ((2R,4S,5R)-5-этокси-4-(этиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5510**).

[285] HCl (6 М в 2-пропаноле, 1 мл, 6,00 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(этил)карбамата (75 мг, 0,142 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разделяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором Na_2CO_3. Органические слои разделяли, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-4-(этиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5510**).

[286] ЖХМС: 99%, ВУ=1,19 мин, $(M+H)^+$=427 (способ Р).

ПРИМЕР 104

[287] ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-4-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5509)



[288] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-этокси-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[289] Триэтиламин (0,063 мл, 0,452 ммоль) и ди-трет-бутил дикарбонат (99 мг, 0,452 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-этокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5078, 150 мг, 0,376 ммоль) в дихлорметане (3 мл). После 2,5 часов, реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[290] ЖХМС: 99%, ВУ=2,20 мин, $(M+H)^+$=499 (способ А).

[291] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-этокси-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(метил)карбамата.

[292] Гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 7,7 мг, 0,193 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (80 мг, 0,160 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (3 мл). После 10 минут, добавляли йодметан (0,030 мл, 0,481 ммоль). После 1 часа, смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(метил)карбамата.

[293] ЖХМС: 98%, ВУ=2,31 мин, $(M+H)^+$=513 (способ A).

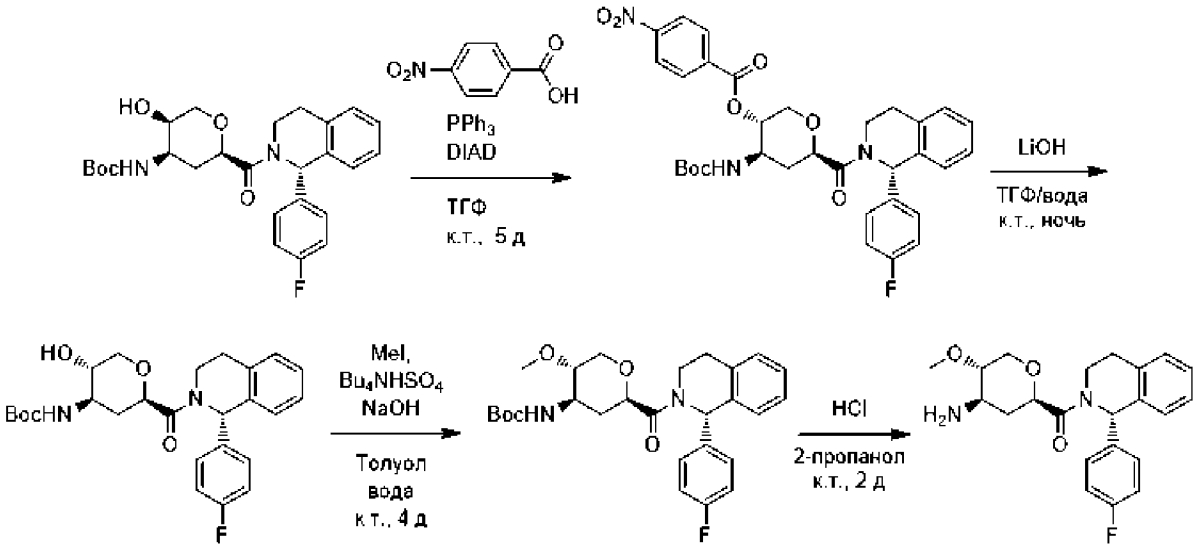
[294] Синтез ((2R,4S,5R)-5-этокси-4-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5509**).

[295] HCl (6 M в 2-пропаноле, 1 мл, 6,00 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(метил)карбамата (80 мг, 0,156 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разделяли между дихлорметаном и насыщенным водным раствором Na_2CO_3. Органический слой разделяли, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этокси-4-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5509**).

[296] ЖХМС: 98%, ВУ=1,16 мин, $(M+H)^+$=413 (способ P).

ПРИМЕР 105

[297] ((2*R*,4*R*,5*S*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5247)



Соединение 5247

[298] Синтез (3S,4R,6R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил 4-нитробензоата.

[299] В атмосфере азота при 0 °C, раствор трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5052, 100 мг, 0,213 ммоль) и диизопропил азодикарбоксилата (0,050 мл, 0,255 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 4 мл) добавляли в раствор 4-нитробензойной кислоты (42,6 мг, 0,255 ммоль) и трифенилфосфина (84 мг, 0,319 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 5 мл). После завершения добавления, смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество трифенилфосфина (84 мг, 0,319 ммоль) и диизопропил азодикарбоксилата (0,050 мл, 0,255 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток собирали этилацетатом (15 мл), промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гептане) с получением (3*S*,4*R*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил 4-нитробензоат) в виде смеси диизопропил гидразин-1,2-дикарбоксилата.

[300] ЖХМС: 97%, ВУ=2,28 мин, $(M\text{-Boc+H})^+$=520 (способ B).

[301] Синтез трет-бутил ((2R,4R,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[302] Раствор (3*S*,4*R*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил 4-нитробензоата (127 мг, 29% масс., 0,059 ммоль) в виде смеси диизопропил гидразин-1,2-дикарбоксилата в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли в раствор моногидрата гидроксида лития (4,99 мг, 0,119 ммоль) в воде (2 мл). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[303] ЖХМС: 98%, ВУ=2,11 мин, $(M+Na)^+$=493 (способ A).

[304] Синтез трет-бутил ((2R,4R,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[305] Гидроксид натрия (50% масс. раствор в воде, 0,067 мл, 1,27 ммоль), гидросульфат тетрабутиламмония (5,05 мг, 0,015 ммоль) и метилйодид (5,56 мкл, 0,089 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (14 мг, 0,030 ммоль) в толуоле (1,5 мл). После перемешивания в течение ночи, добавляли дополнительное количество метилйодида (1,85 мкл, 0,030 ммоль). После дополнительных

3 дней, реакционную смесь разбавляли водой (1 мл) и дихлорметаном (5 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 30% A; t=16 мин 70% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 220/292 нм) с получением трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[306] ЖХМС: 98%, ВУ=2,18 мин, $(M+Na)^+$=507 (способ A).

[307]

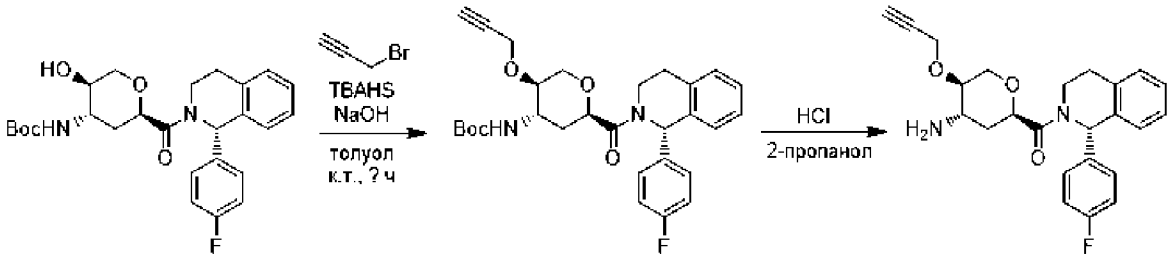
[308] Синтез ((2R,4R,5S)-4-амино-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5247**).

[309] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 0,5 мл, 2,75 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*R*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (8 мг, 0,017 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). После 2 дней, смесь разделяли между дихлорметаном (25 мл) и смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ и воды (1:1, 20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (25 мл). Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,4*R*,5*S*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5247**).

[310] ЖХМС: 99%, ВУ=1,06 мин, $(M+H)^+$=385 (способ P).

ПРИМЕР 106

[311] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5541)



Соединение 5541

[312] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[313] Гидросульфат тетрабутиламмония (22,95 мг, 0,068 ммоль), гидроксид натрия (50% масс. раствор в воде, 0,180 мл, 3,38 ммоль) и 3-бромпроп-1-ин (80% масс. в толуоле,

0,036 мл, 0,338 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5055, 106 мг, 0,225 ммоль) в толуоле (2 мл). После перемешивания в течение ночи, добавляли дополнительное количество гидроксида натрия (50% масс. раствор в воде, 0,180 мл, 3,38 ммоль) и 3-бромпроп-1-ина (80% масс. в толуоле, 0,036 мл, 0,338 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 5 дней. Затем смесь разбавляли водой (10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (2 мл) и экстрагировали толуолом (10 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[314] ЖХМС: 99%, ВУ=2,13 мин, $(M+H)^+$=509 (способ А).

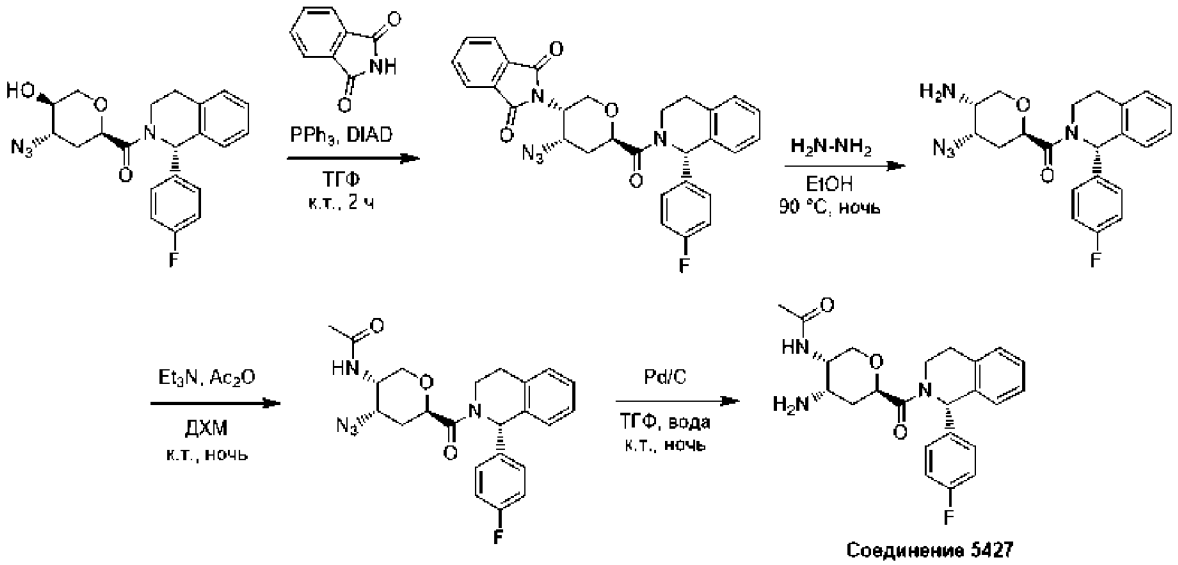
[315] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5541**).

[316] HCl (5 М в 2-пропаноле, 2,5 мл, 12,50 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (86,8 мг, 0,171 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл) в темноте. Смесь перемешивали в течение 1,5 дня и затем разбавляли водой (10 мл) и насыщенным водным раствором K_2CO_3 до pH прибл. 10-12 по бумаге для измерения pH. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и водный остаток перемешивали с дихлорметаном. После 0,5 часов, слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(проп-2-ин-1-илокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5541**, 70 мг).

[317] ЖХМС: 99%, ВУ=1,13 мин, $(M+H)^+$=409 (способ Р).

ПРИМЕР 107

[318] *N*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)ацетамид (СОЕДИНЕНИЕ 5427)



[319] Синтез 2-((3S,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)изоиндолин-1,3-диона.

[320] В атмосфере азота при 0 °C, диизопропил азодикарбоксилат (0,177 мл, 0,908 ммоль) по каплям добавляли к раствору ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (300 мг, 0,757 ммоль), трифенилфосфина (238 мг, 0,908 ммоль) и фталимида (134 мг, 0,908 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 6 мл). После 10 минут, смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 часов. Затем реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-35% этилацетат в гептане) с получением 2-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)изоиндолин-1,3-диона. ЖХМС: 98%, ВУ=2,22 мин, $(M+H)^+$=526 (способ А).

[321] Синтез ((2R,4S,5S)-5-амино-4-азидотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[322] Гидразин моногидрат (0,036 мл, 0,736 ммоль) добавляли в раствор 2-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)изоиндолин-1,3-диона (258 мг, 70% масс., 0,344 ммоль), в виде смеси диизопропил гидразин-1,2-дикарбоксилата в этаноле (5 мл). Смесь перемешивали при 90 °C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры, смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2,5-10% метанолом в дихлорметане) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[323] ЖХМС: 96%, ВУ=1,67 мин, $(M+H)^+$=396 (способ А).

[324] Синтез N-((3S,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида.

[325] Уксусный ангидрид (0,012 мл, 0,126 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (40 мг, 0,101 ммоль) и триэтиламина (0,015 мл, 0,106 ммоль) в дихлорметане (1 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×1 мл). Объединенные экстракты пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 2-6% метанолом в дихлорметане) с получением *N*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)ацетамида, который использовали без дополнительной очистки.

[326] ЖХМС: 99%, ВУ=1,99 мин, $(M+H)^+$=438 (способ B).

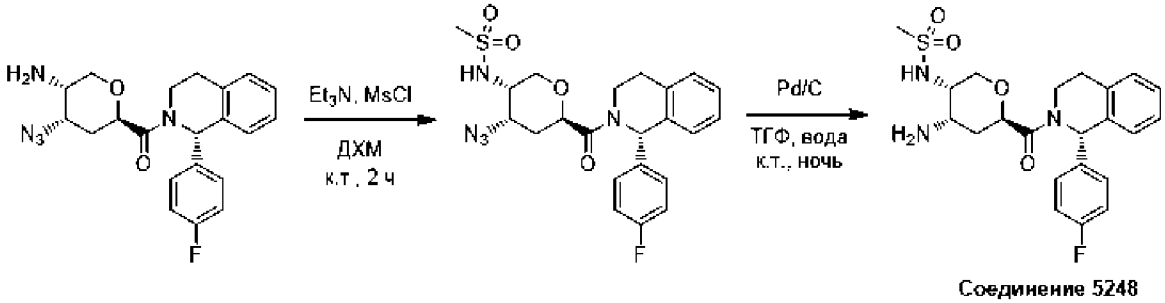
[327] Синтез N-((3S,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5427**).

[328] Раствор *N*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)ацетамида (49 мг, 0,112 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (1 мл) и воды (0,2 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 23,84 мг, 0,011 ммоль) и водорода при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь фильтровали и промывали дихлорметаном. Объединенный фильтрат и промывные воды выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1-6% метанол в дихлорметане). Продукт растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением *N*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)ацетамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5427**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[329] ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин, $(M+H)^+$=412 (способ P).

ПРИМЕР 108

[330] *N*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метансульфонамид (СОЕДИНЕНИЕ 5428)



Соединение 5248

[331] Синтез N-((3S,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамида.

[332] В атмосфере аргона, метансульфонилхлорид (0,020 мл, 0,253 ммоль) по каплям добавляли к раствору ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-амино-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5247, 50 мг, 0,126 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,506 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл). После 2 часов, смесь подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном (3×2 мл). Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-60% этилацетат в гептане) с получением *N*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метансульфонамида.

[333] ЖХМС: 99%, ВУ=2,06 мин, $(M+H)^+$=474 (способ A).

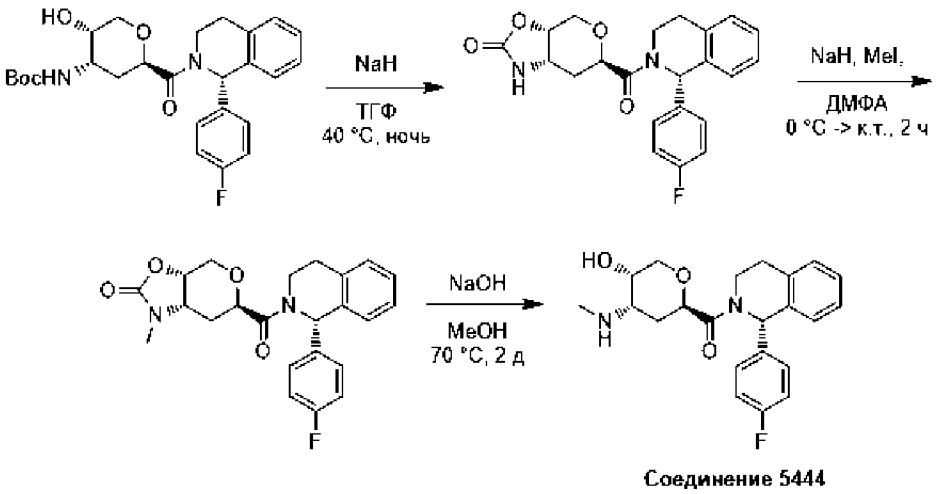
[334] Синтез N-((3S,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)метансульфонамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5428**).

[335] Раствор *N*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метансульфонамида (41 мг, 0,087 ммоль) в смеси тетрагидрофуране (1,5 мл) и воды (0,3 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 36,9 мг, 0,017 ммоль) и водорода при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм). Продукт растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением *N*-((3*S*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)метансульфонамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5428**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[336] ЖХМС: 99%, ВУ=1,02 мин, $(M+H)^+$=448 (способ P).

ПРИМЕР 109

[337] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-5-гидрокси-4-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5444)



Соединение 5444

[338] Синтез (3aS,6R,7aS)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2H-пирано[4,3-d]оксазол-2-она.

[339] В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 25,5 мг, 0,638 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5052, 300 мг, 0,638 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 15 мл) и реакционную смесь нагревали до 40 °C. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (25 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40-100% этилацетат в гептане) с получением (3a*S*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[4,3-d]оксазол-2-она.

[340] ЖХМС: 99%, ВУ=2,07 мин, $(M+H)^+$=397 (способ А).

[341] Синтез (3aS,6R,7aS)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилгексагидро-2H-пирано[4,3-d]оксазол-2-она.

[342] В атмосфере аргона при 0 °C, гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 22,40 мг, 0,560 ммоль) добавляли в раствор (3a*S*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[4,3-d]оксазол-2-она (185 мг, 0,467 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 4,5 мл). После 15 минут, добавляли йодметан (0,157 мл, 2,52 ммоль). После 5 часов, реакционную смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30-100% этилацетат в гептане). Продукт растворяли в этилацетате (5 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (5 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением (3a*S*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-

метилгексагидро-2*H*-пирано[4,3-d]оксазол-2-она ЖХМС: 99%, ВУ=1,99 мин, $(M+H)^+$=411 (способ A).

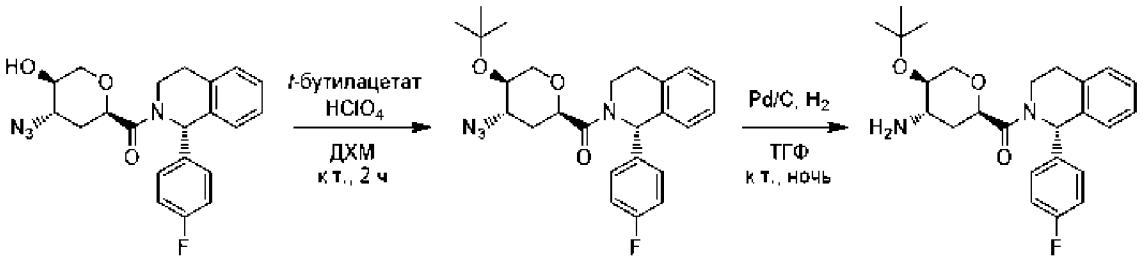
[343] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4S,5S)-5-гидрокси-4-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5444**.

[344] Водный NaOH (2 M, 1,89 мл, 3,78 ммоль) добавляли в раствор (3a*S*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-метилгексагидро-2*H*-пирано[4,3-d]оксазол-2-она (155 мг, 0,378 ммоль) в метаноле (17 мл) и смесь нагревали до 70 °C. Через 4 дня, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли дихлорметаном (15 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали дихлорметаном (3×15мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% (7M аммиак в метаноле) в дихлорметане) и препаративной СФХ (способ BW) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-5-гидрокси-4-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[345] ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин, $(M+H)^+$=385 (способ P). СФХ: 100%, ВУ=3,00 мин, $(M+H)^+$=385 (способ AU).

ПРИМЕР 110

[346] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(трет-бутокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5511)



Соединение 5511

[347] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-(трет-бутокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[348] Хлорную кислоту (0,017 мл, 0,202 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5077, 100 мг, 0,252 ммоль) в смеси трет-бутилацетата (2 мл, 14,98 ммоль) и дихлорметана (3 мл). После 2 часов, смесь разбавляли дихлорметаном (4 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (4 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(трет-бутокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[349] ЖХМС: 99%, ВУ=2,40 мин, $(M+H)^+$=453 (способ A).

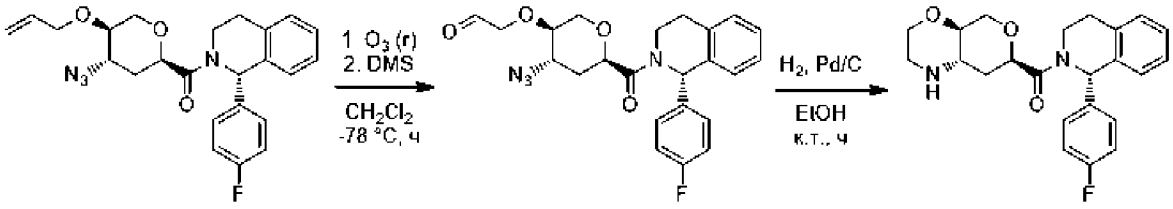
[350] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-(трет-бутокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5511**).

[351] Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(трет-бутокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (53 мг, 0,117 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 24,9 мг, 0,012 ммоль) и водорода при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Объединенный фильтрат и промывные воды выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(трет-бутокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5511**).

[352] ЖХМС: 97%, ВУ=1,22 мин, $(M+H)^+$=427 (способ P).

ПРИМЕР 111

[353] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5266)



Соединение 5266

[354] Синтез 2-(((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)ацетальдегида.

[355] При -78 °C, смесь озона и кислорода барботировали через раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(аллилокси)-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5474, 400 мг, 0,916 ммоль) в дихлорметане (20 мл) до тех пор, пока реакционная смесь не станет бледно-голубой (2 минут). После 5 минут, реакционную смесь продували аргоном в течение 5 минут. Затем добавляли диметилсульфид (0,339 мл, 4,58 ммоль) и после 1 часа смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь объединяли с реакционной смесью той же степени конверсии (исходя из 0,206 ммоль) и выпаривали при пониженном давлении.

[356] Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением 2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)ацетальдегида.

[357] ЖХМС: 97%, ВУ=плато между 1,9-2,2 мин, $(M+H)^+$=439 (способ B).

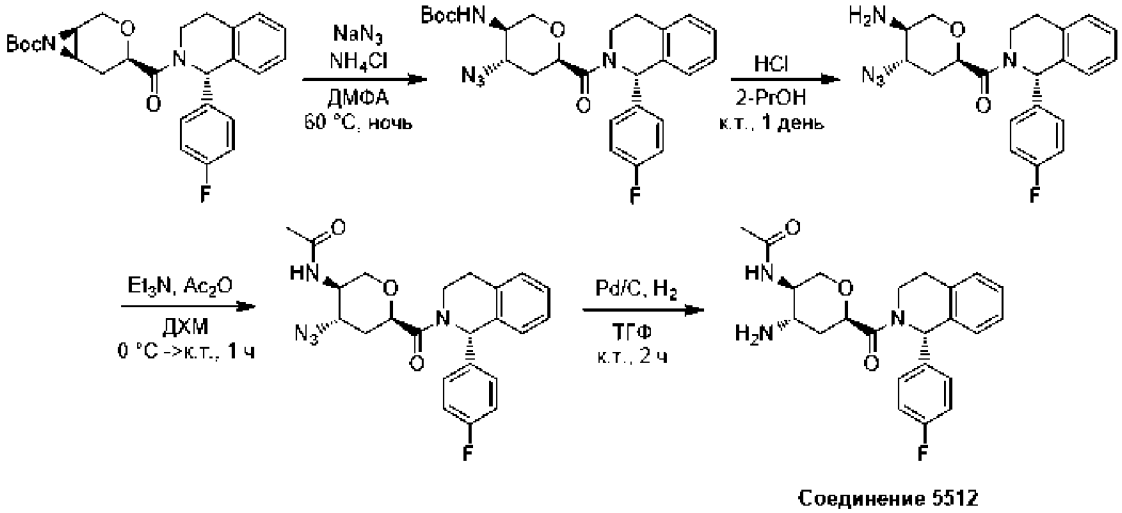
[358] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5266**).

[359] Раствор 2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)ацетальдегида (320 мг, 0,73 ммоль) в этаноле (35 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 350 мг, 0,164 ммоль) и водорода при атмосферном давлении. После 5 часов, реакционную смесь фильтровали и промывали этанолом. Объединенный фильтрат и промывные воды выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0,5-5% (7М аммиак в метаноле) в дихлорметане) и 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм). Фракции, содержащие продукт, объединяли, разбавляли насыщенным водным раствором K_2CO_3 (2,5 мл) и частично концентрировали для удаления ацетонитрила. Водный остаток экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5266**).

[360] ЖХМС: 96%, ВУ=2,75 мин, $(M+H)^+$=397 (способ АК).

ПРИМЕР 112

[361] *N*-((3R,4S,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)ацетамид (СОЕДИНЕНИЕ 5512)



Соединение 5512

[362] Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[363] Хлорид аммония (0,284 г, 5,30 ммоль) и азид натрия (0,517 г, 7,96 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (1*R*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоксилата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5210, 1,20 г, 2,65 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 13 мл). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавляли насыщенным

водным раствором хлорида натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×60 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×20 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-40% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата.

[364] ЖХМС: 99%, ВУ=2,26 мин, $(M+H)^+$=496 (способ А).

[365] Синтез ((2R,4S,5R)-5-амино-4-азидотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[366] При 0 °C, HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 6,05 мл, 33,3 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (550 мг, 1,110 ммоль) в 2-пропаноле (11 мл). После 10 минут, охлаждающую баню убирали и реакционную смесь перемешивали в течение 1 дня. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (18 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл) и экстрагировали дихлорметаном (100 мл). Органический слой промывали смесью насыщенного водного раствора Na_2CO_3 и насыщенного водного раствора хлорида натрия (1:1, 30 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[367] ЖХМС: 98%, ВУ=1,88 мин, $(M+H)^+$=396 (способ А).

[368] Синтез N-((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида.

[369] В атмосфере азота, уксусный ангидрид (0,023 мл, 0,243 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (80 мг, 0,202 ммоль) и триэтиламина (0,037 мл, 0,263 ммоль) в дихлорметане (сухой, 1 мл). После 1 часа, смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-60% этилацетат в гептане) с получением *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)ацетамида.

[370] ЖХМС: 99%, ВУ=2,03 мин, $(M+H)^+$=438 (способ А).

[371] Синтез N-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)ацетамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5512**).

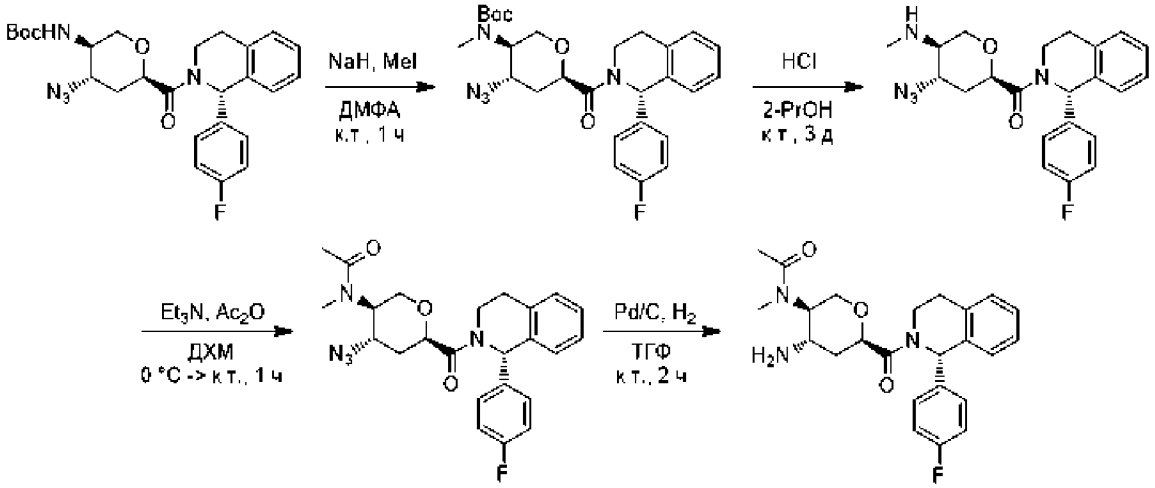
[372] Раствор *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)ацетамида (76 мг, 0,174 ммоль) в тетрагидрофуране (1,7 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 37,0 мг, 0,017 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После 2 часов, смесь фильтровали через 45 мкм нейлоновый фильтр и промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении.

Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:4, 2 мл) с получением *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)ацетамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5512**).

[373] ЖХМС: 99%, ВУ=1,04 мин, $(M+H)^+$=412 (способ Р).

ПРИМЕР 113

[374] *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-*N*-метилацетамид (СОЕДИНЕНИЕ 5516)



Соединение 5516

[375] Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(метил)карбамата.

[376] В атмосфере азота, гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 38,7 мг, 0,969 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ **5512,** 400 мг, 0,807 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 4,0 мл). После 15 минут, добавляли метилйодид (0,176 мл, 2,83 ммоль). После 1 часа, смесь разделяли между этилацетатом (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Водный слой экстрагировали этилацетатом (20 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (3×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-25% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(метил)карбамата.

[377] ЖХМС: 99%, ВУ=2,35 мин, $(M+H)^+$=510 (способ А).

[378] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[379] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 2,51 мл, 13,82 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)(метил)карбамата (234 мг, 0,459 ммоль) в смеси 2-пропанола (8 мл) и дихлорметана (3 мл). После 3 дней, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (25 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл) и объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (7 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[380] ЖХМС: 99%, ВУ=1,76 мин, $(M+H)^+$=410 (способ А).

[381] Синтез N-((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-N-метилацетамида.

[382] В атмосфере азота, уксусный ангидрид (0,028 мл, 0,302 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (85 мг, 0,201 ммоль) и триэтиламина (0,039 мл, 0,282 ммоль) в дихлорметане (сухой, 1 мл). После 1 часа, смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 25-65% этилацетат в гептане) с получением *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-*N*-метилацетамида.

[383] ЖХМС: 98%, ВУ=2,03 мин, $(M+H)^+$=452 (способ А).

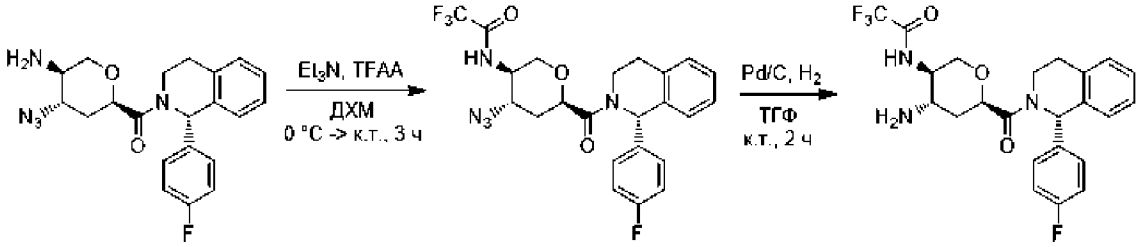
[384] Синтез N-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-N-метилацетамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5516**).

[385] Раствор *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-*N*-метилацетамида (92,5 мг, 0,205 ммоль) в тетрагидрофуране (2,0 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 43,6 мг, 0,020 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После 2 часов, смесь фильтровали через 45 мкм нейлоновый фильтр и промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (3:1, 3 мл) с получением *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-*N*-метилацетамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5516**).

[386] ЖХМС: 99%, ВУ=1,06 мин. $(M+H)^+$=426 (способ Р).

ПРИМЕР 114

[387] *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамид (СОЕДИНЕНИЕ 5514)



Соединение 5514

[388] Синтез N-((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида.

[389] В атмосфере азота при 0 °C, трифторуксусный ангидрид (0,034 мл, 0,243 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ **5512**, 80 мг, 0,202 ммоль) и триэтиламина (0,037 мл, 0,263 ммоль) в дихлорметане (сухой, 1,0 мл). После 5 минут, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 часа. Затем другую порцию триэтиламина (0,018 мл, 0,131 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (0,017 мл, 0,121 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 0,5 часов. Смесь разбавляли дихлорметаном (4 мл), промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (1 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 05-40% этилацетат в гептане) с получением *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида.

[390] ЖХМС: 99%, ВУ=2,36 мин, $(M+H)^+$=492 (способ А).

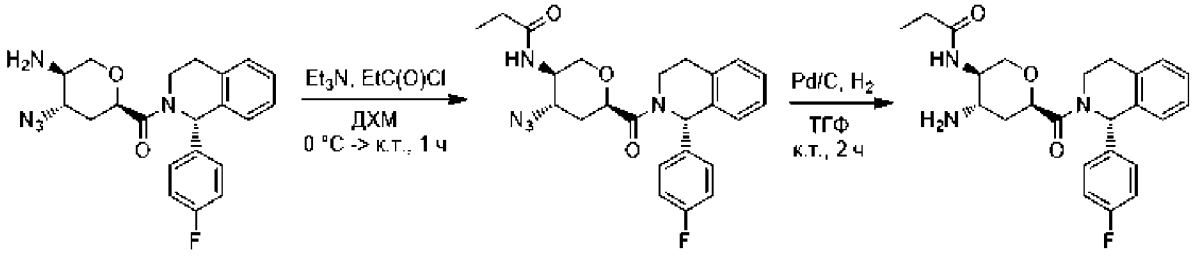
[391] Синтез N-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5514**).

[392] Раствор *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (93 мг, 0,189 ммоль) в тетрагидрофуране (1,9 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 40,3 мг, 0,019 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После 2 часов, смесь фильтровали через 45 мкм нейлоновый фильтр и промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (3:2, 3 мл) с получением *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2,2,2-трифторацетамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5514**).

[393] ЖХМС: 97%, ВУ=1,15 мин, $(M+H)^+$=466 (способ P).

ПРИМЕР 115

[394] *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)пропионамид (СОЕДИНЕНИЕ 5513)



Соединение 5513

[395] Синтез N-((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пропионамида.

[396] В атмосфере азота, пропионовый ангидрид (0,034 мл, 0,263 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ **5512**, 80 мг, 0,202 ммоль) и триэтиламина (0,039 мл, 0,283 ммоль) в дихлорметане (сухой, 1,0 мл). После 1 часа, смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-60% этилацетат в гептане) с получением *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)пропионамида.

[397] ЖХМС: 99%, ВУ=2,25 мин, $(M+H)^+$=452 (способ A).

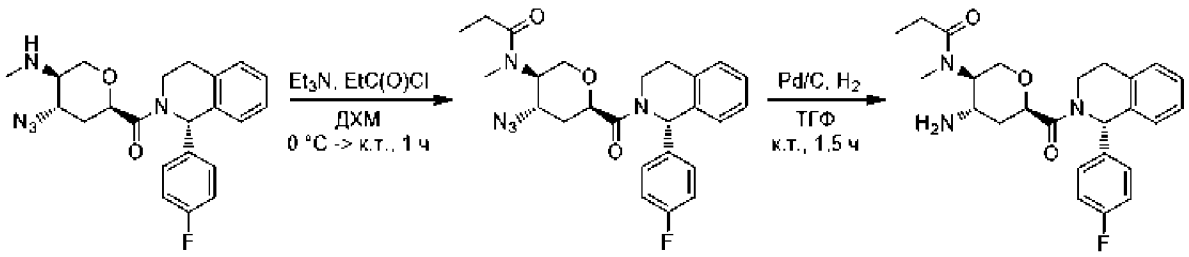
[398] Синтез N-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пропионамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5513**).

[399] Раствор *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)пропионамида (82 мг, 0,182 ммоль) в тетрагидрофуране (1,8 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 38,7 мг, 0,018 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После 2 часов, смесь фильтровали через 45 мкм нейлоновый фильтр и промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 3 мл) с получением *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)пропионамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5513)**.

[400] ЖХМС: 99%, ВУ=1,07 мин, $(M+H)^+$=426 (способ P).

ПРИМЕР 116

[401] *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-*N*-метилпропионамид (СОЕДИНЕНИЕ 5517)



Соединение 5517

[402] Синтез N-((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-метилпропионамида.

[403] В атмосфере азота, пропионовый ангидрид (0,034 мл, 0,262 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ **5516**, 85 мг, 0,201 ммоль) и триэтиламина (0,039 мл, 0,282 ммоль) в дихлорметане (сухой, 1 мл). После 1 часа, смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 15-55% этилацетат в гептане) с получением *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-*N*-метилпропионамида.

[404] ЖХМС: 99%, ВУ=2,10 мин, $(M+H)^+$=466 (способ А).

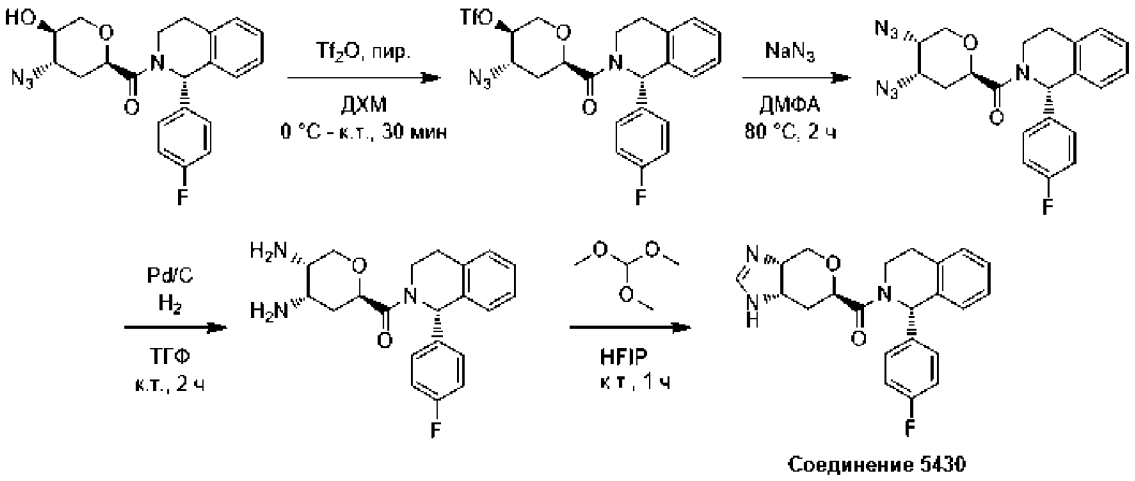
[405] Синтез N-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-N-метилпропионамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5517**).

[406] Раствор *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-*N*-метилпропионамида (82,5 мг, 0,177 ммоль) в тетрагидрофуране (1,8 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 37,7 мг, 0,018 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После 1,5 часов, смесь фильтровали через 45 мкм нейлоновый фильтр и промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (6:1, 3 мл) с получением *N*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-*N*-метилпропионамида (**СОЕДИНЕНИЕ 5517**).

[407] ЖХМС: 99%, ВУ=1,10 мин, $(M+H)^+$=440 (способ Р).

ПРИМЕР 117

[408] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3a*S*,6*R*,7a*S*)-1,3a,4,6,7,7a-гексагидропирано[3,4-d]имидазол-6-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5430)



Соединение 5430

[409] Синтез (3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил трифторметансульфоната.

[410] В атмосфере аргона при 0 °C, трифторметансульфоновый ангидрид (0,314 мл, 1,892 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ **5077**, 0,50 г, 1,26 ммоль) и пиридина (0,306 мл, 3,78 ммоль) в дихлорметане (11 мл). Через 30 минут, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5М, 10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением (3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил трифторметансульфоната.

[411] ЖХМС: 99%, ВУ=2,35 мин, $(M+H)^+$=529 (способ А).

[412] Синтез ((2R,4S,5S)-4,5-диазидотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[413] В атмосфере аргона, азид натрия (86 мг, 1,325 ммоль) добавляли в раствор (3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил трифторметансульфоната (200 мг, 0,378 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (сухой, 1,8 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4,5-диазидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[414] ЖХМС: 87%, ВУ=2,27 мин, $(M+H)^+$=422 (способ А).

[415] Синтез ((2R,4S,5S)-4,5-диаминотетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[416] Раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4,5-диазидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (0,164 г, 0,389 ммоль) в

тетрагидрофуране (3 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 0,083 г, 0,039 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После 1,5 часов, смесь фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый фильтр и промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и наносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (7 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4,5-диаминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[417] ЖХМС: 88%, ВУ=1,45 мин, $(M+H)^+$=370 (способ А).

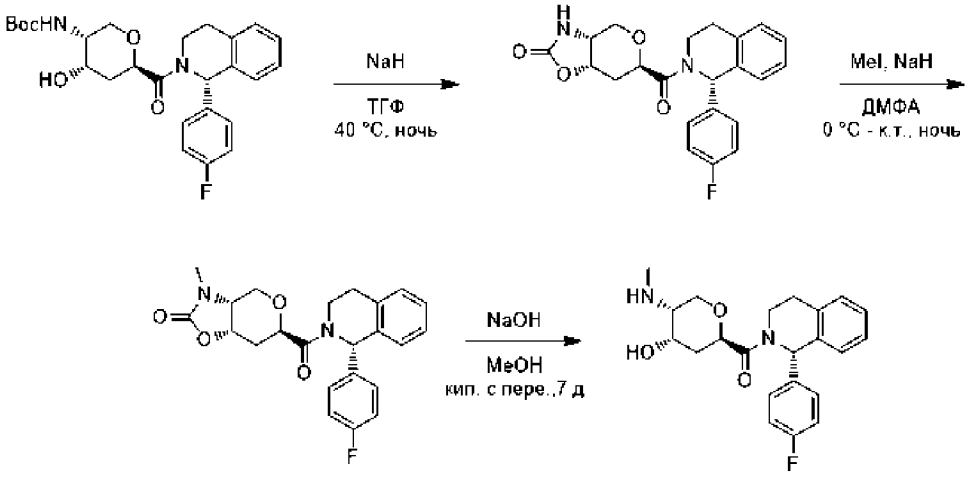
[418] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3aS,6R,7aS)-1,3a,4,6,7,7a-гексагидропирано[3,4-d]имидазол-6-ил)метанона.

[419] Триметилортоформиат (0,030 мл, 0,270 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4,5-диаминотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (90 мг, 0,244 ммоль) в гексафторизопропаноле (1,975 мл, 18,76 ммоль). После 1 часа, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А, t=1 мин 5% А; t=16 мин 60% А; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% А; детекция: 220/254 нм). Продукт растворяли в метаноле (1 мл) и наносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (7 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Продукт дополнительно очищали с помощью препаративной СФХ (способ АТ) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3a*S*,6*R*,7a*S*)-1,3a,4,6,7,7a-гексагидропирано[3,4-d]имидазол-6-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5430**) лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[420] ЖХМС: 98%, ВУ=1,01 мин, $(M+H)^+$=380 (способ Р).

ПРИМЕР 118

[421] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*R*)-4-гидрокси-5-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5431)



Соединение 5431

[422] Синтез (3aR,6R,7aS)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4H-пирано[3,4-d]оксазол-2(3H)-она.

[423] В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 25,5 мг, 0,638 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5052, 300 мг, 0,638 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 15 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли дихлорметаном (15 мл), и насыщенным водным раствором NH_4Cl (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2 x15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30-100% этилацетат в гептане) с получением (3a*R*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пирано[3,4-d]оксазол-2(3*H*)-она.

[424] ЖХМС: 99%, ВУ=2,07 мин, $(M+H)^+$=397 (способ A).

[425] Синтез (3aR,6R,7aS)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилтетрагидро-4H-пирано[3,4-d]оксазол-2(3H)-она.

[426] В атмосфере азота при 0 °C, гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 19,4 мг, 0,484 ммоль) добавляли в раствор (3a*R*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пирано[3,4-d]оксазол-2(3*H*)-она (0,16 г, 0,404 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 4 мл). Через 30 минут, йодметан (0,136 мл, 2,180 ммоль) добавляли и реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли смесью воды и насыщенного водного раствора хлорида натрия (1:1). Образовавшийся осадок собирали фильтрованием, промывали водой и сушили потоком воздуха на фильтре с получением (3a*R*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилтетрагидро-4*H*-пирано[3,4-d]оксазол-2(3*H*)-она.

[427] ЖХМС: 100%, ВУ=1,95 мин, $(M+H)^+$=411 (способ B).

[428] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4S,5R)-4-гидрокси-5-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5431**

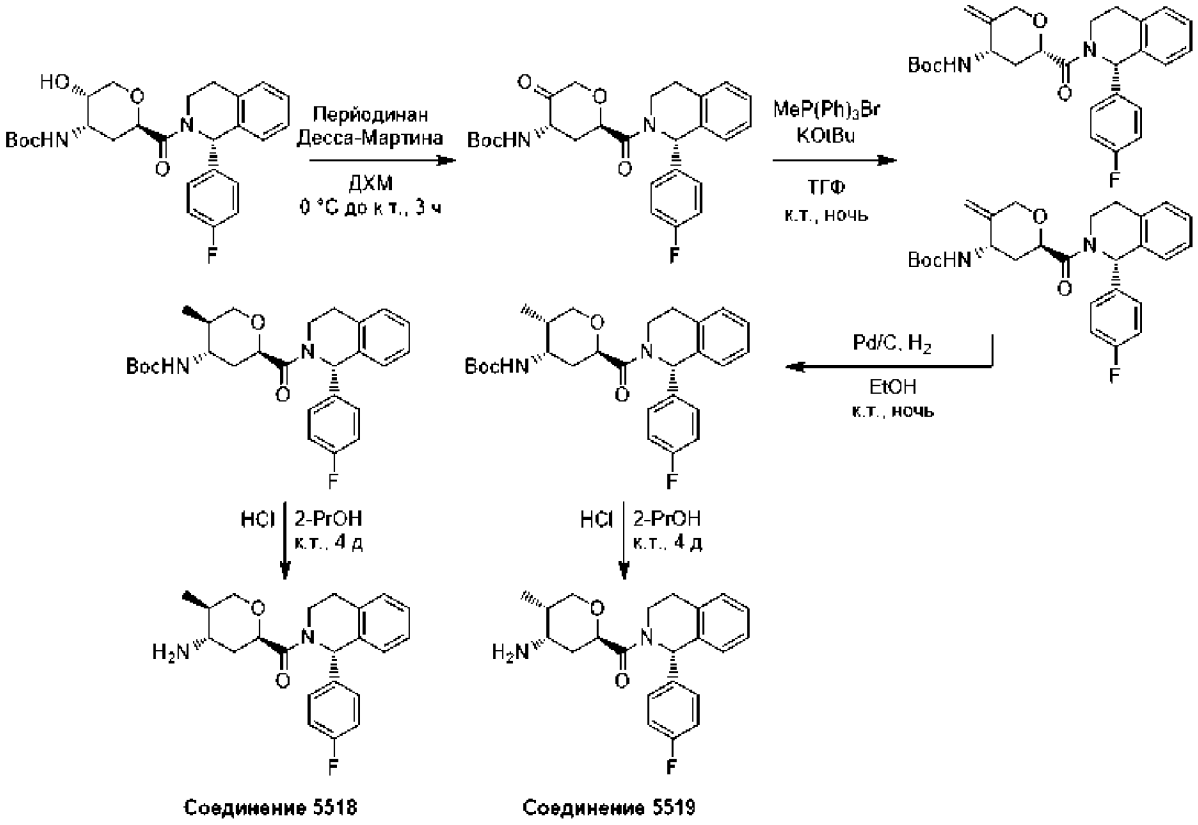
[429] Водной гидроксид натрия (2 М, 1,316 мл, 2,63 ммоль) добавляли в раствор (3a*R*,6*R*,7a*S*)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-метилтетрагидро-4*H*-пирано[3,4-d]оксазол-2(3*H*)-она (108 мг, 0,263 ммоль) в метаноле (15 мл) и смесь нагревали до 70 °C. После перемешивания в течение ночи, дополнительное количество гидроксида натрия (твердый, 105 мг, 2,63 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 5 дней. Затем смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение дополнительного дня. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель частично удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли водой и водной HCl (1 М, 5 мл). Образовавшуюся суспензию экстрагировали дихлорметаном (дважды) и

объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной СФХ (способ BT) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*R*)-4-гидрокси-5-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5431**).

[430] ЖХМС: 97%, ВУ=1,00 мин, $(M+H)^+$=385 (способ P). СФХ: 96%, ВУ=4,43 мин, $(M+H)^+$=385 (способ F).

ПРИМЕР 119

[431] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5518) и ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5519)



[432] Синтез трет-бутил ((2R,4S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-оксотетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[433] При 0 °C, периодинан Десс-Мартена (992 мг, 2,338 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5052, 1000 мг, 2,125 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Полученной смеси давали нагреться до комнатной температуры. После 3 часов, реакционную смесь разбавляли смесью насыщенного водного раствора $Na_2S_2O_3$ и насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (1:1, 40 мл), и перемешивали в течение 30 минут. Органический слой разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-оксотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[434] ЖХМС: 100%, ВУ=2,02 min. + 2,11-2,14 мин, $(M-(трет-Bu)+H)^+$=413 (способ A).

[435] Синтез трет-бутил ((2R,4S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метилентетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[436] При 0 °C, трет-бутоксид калия (1,0 М в ТГФ, 1,024 мл, 1,024 ммоль) добавляли в суспензию метилтрифенилфосфония бромида (427 мг, 1,195 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 5 мл). Через 30 минут, по каплям добавляли раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-оксотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (400 мг, 0,854 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 2,5 мл). После завершения добавления, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл) и дихлорметана (30 мл). Органический слой разделяли, промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) и препаративной СФХ (способ BR) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метилентетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде первого элюирующегося в СФХ изомера и трет-бутил ((2*S*,4*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метилентетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде второго элюирующегося в СФХ изомера.

[437] Первый элюирующий в СФХ изомер ЖХМС: 99%, ВУ=2,22 мин, $(M+H)^+$=467 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=2,13 мин, $(M+H)^+$=467 (способ V).

[438] Второй элюирующий в СФХ изомер ЖХМС: 92%, ВУ=2,19 мин, $(M+H)^+$=467 (способ A). СФХ: 97%, ВУ=2,36 мин, $(M+H)^+$=467 (способ V).

[439] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[440] Раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метилентетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (102 мг, 0,219 ммоль) в этаноле (2 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, 23,27 мг, 0,022 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной СФХ (способ BT) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде первого элюирующегося в СФХ изомера и трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-

тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде второго элюирующегося в СФХ изомера.

[441] Первый элюирующий в СФХ изомер. ЖХМС: 99%, ВУ=2,25 мин, $(M+H)^+$=469 (способ A). СФХ: 100%, ВУ=2,58 мин, $(M+H)^+$=469 (способ F).

[442] Второй элюирующий в СФХ изомер. ЖХМС: 94%, ВУ=2,21 мин, $(M+H)^+$=469 (способ A). СФХ: 95%, ВУ=2,83 мин, $(M+H)^+$=469 (способ F).

[443] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5518**).

[444] HCl (6 M в 2-пропаноле, 0,3 мл, 1,80 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (59 мг, 0,126 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). Через 4 дня, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1,5 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:2, 3 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5518**).

[445] ЖХМС: 99%, ВУ=2,77 мин, $(M+H)^+$=369 (способ AK).

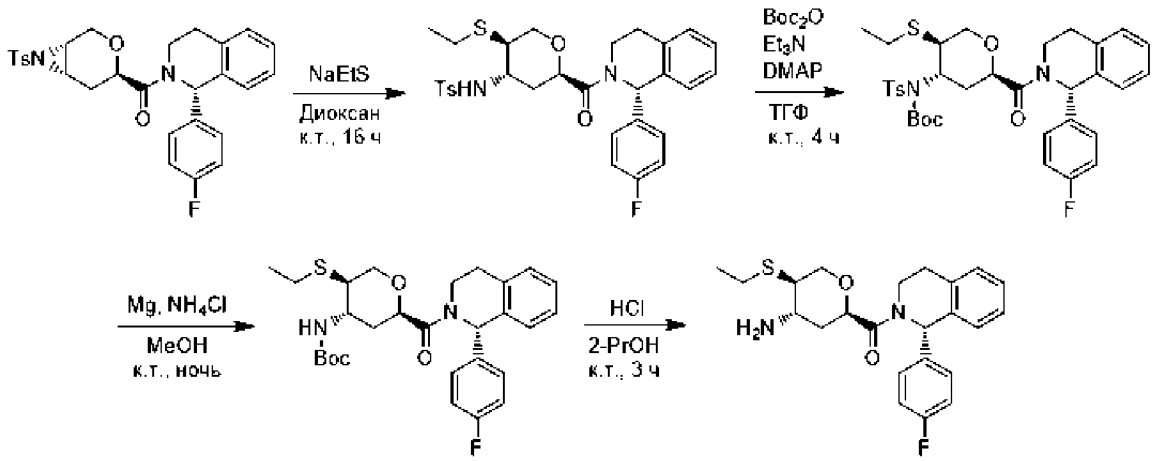
[446] Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5519**).

[447] HCl (6 M в 2-пропаноле, 0,1 мл, 0,60 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (17 мг, 0,036 ммоль) в 2-пропаноле (1 мл). Через 4 дня, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и наносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1,5 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:2, 3 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-метилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5519**).

[448] ЖХМС: 93%, ВУ=2,73 мин, $(M+H)^+$=369 (способ AK).

ПРИМЕР 120

[449] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(этилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5521)



Соединение 5521

[450] Синтез N-((2R,4S,5R)-5-(этилтио)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[451] Этантиолат натрия (66,4 мг, 0,790 ммоль) добавляли в суспензию ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 200 мг, 0,395 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). После перемешивания в течение ночи, дополнительное количество этантиолата натрия (33,2 мг, 0,395 ммоль) добавляли и смесь нагревали до 40 °C). После перемешивания в течение ночи, дополнительное количество этантиолата натрия (266 мг, 3,16 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение еще 3 дней. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гептане) с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилтио)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[452] ЖХМС: 98%, ВУ=2,40 мин, $(M+H)^+$=569 (способ A).

[453] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(этилтио)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[454] Триэтиламин (0,034 мл, 0,246 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,504 мг, 0,012 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (53,7 мг, 0,246 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилтио)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (70 мг, 0,123 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение 3 часов, дополнительное количество ди-трет-бутилдикарбоната (26,9 мг, 0,123 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение дополнительного часа. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил

((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилтио)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[455] ЖХМС: 98%, ВУ=2,43 мин, $(M+H)^+$=669 (способ А).

[456] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(этилтио)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[457] Магний (109 мг, 4,49 ммоль) и хлорид аммония (48,0 мг, 0,897 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилтио)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата (60 мг, 0,090 ммоль) в метаноле (5 мл). После перемешивания в течение ночи, дополнительное количество магния добавляли и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение дополнительного часа. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и после перемешивания в течение минут, смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилтио)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[458] ЖХМС: 96%, ВУ=2,26 мин, $(M+H)^+$=515 (способ А).

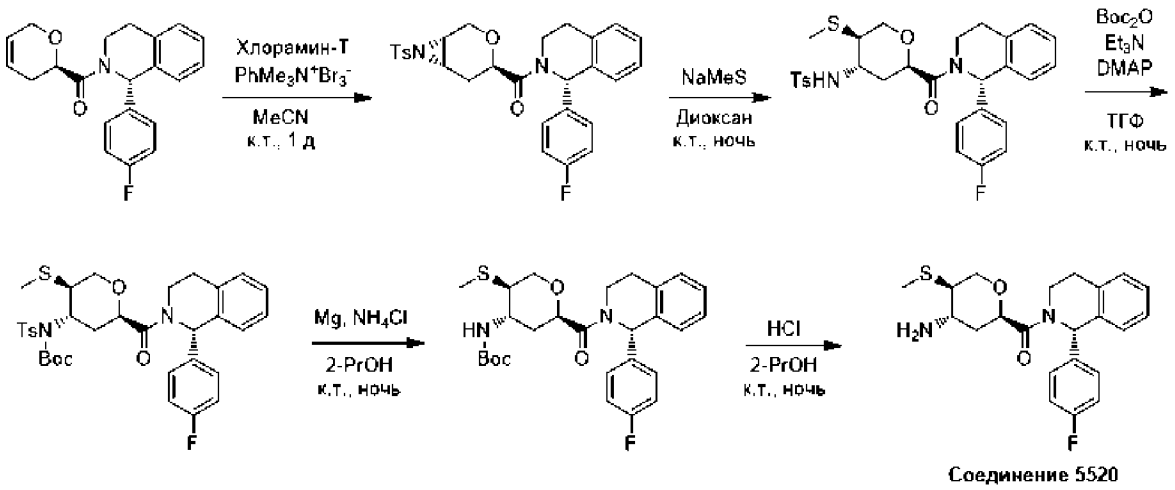
[459] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-(этилтио)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5521**).

[460] HCl (6 М в 2-пропаноле, 2 мл, 12,00 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилтио)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (23 мг, 0,045 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). После перемешивания в течение 2 часов, добавляли дополнительное количество HCl (6 М в 2-пропаноле, 2 мл, 12,00 ммоль). После 1 часа, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2, и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(этилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5521**).

[461] ЖХМС: 97%, ВУ=1,18 мин, $(M+H)^+$=415 (способ Р).

ПРИМЕР 121

[462] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5520)



[463] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((1S,4R,6S)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона.

[464] Хлорамин-Т гидрат (801 мг, 3,26 ммоль) и трибромид фенилтриметиламмоний (111 мг, 0,296 ммоль) добавляли в раствор ((*R*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5053, 1,0 г, 2,96 ммоль) в ацетонитриле (12,5 мл). После 1 дня, белый осадок отфильтровывали, промывали ацетонитрилом и сушили потоком воздуха на фильтре с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона.

[465] ЖХМС: 96%, ВУ=2,18 мин, $(M+H)^+$=507 (способ А).

[466] Синтез N-((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[467] Метантиолат натрия (55,3 мг, 0,790 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (200 мг, 0,395 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гептане) с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[468] ЖХМС: 99%, ВУ=2,20 мин, $(M+H)^+$=555 (способ А).

[469] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[470] Триэтиламин (0,035 мл, 0,252 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,5 мг, 0,013 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (55,1 мг, 0,252 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (70 мг, 0,126 ммоль) в

тетрагидрофуране (5 мл). После 1 часа, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[471] ЖХМС: 99%, ВУ=2,40 мин, $(M+H)^+$=655 (способ А).

[472] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[473] Магний (120 мг, 4,94 ммоль) и хлорид аммония (65,3 мг, 1,22 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата (80 мг, 0,122 ммоль) в метаноле (5 мл). После перемешивания в течение ночи, добавляли дополнительное количество магния (50 мг, 1,24 ммоль) и хлорида аммония (20 мг, 0,37 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl, перемешивали в течение нескольких минут и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[474] ЖХМС: 94%, ВУ=2,21 мин, $(M+H)^+$=501 (способ А).

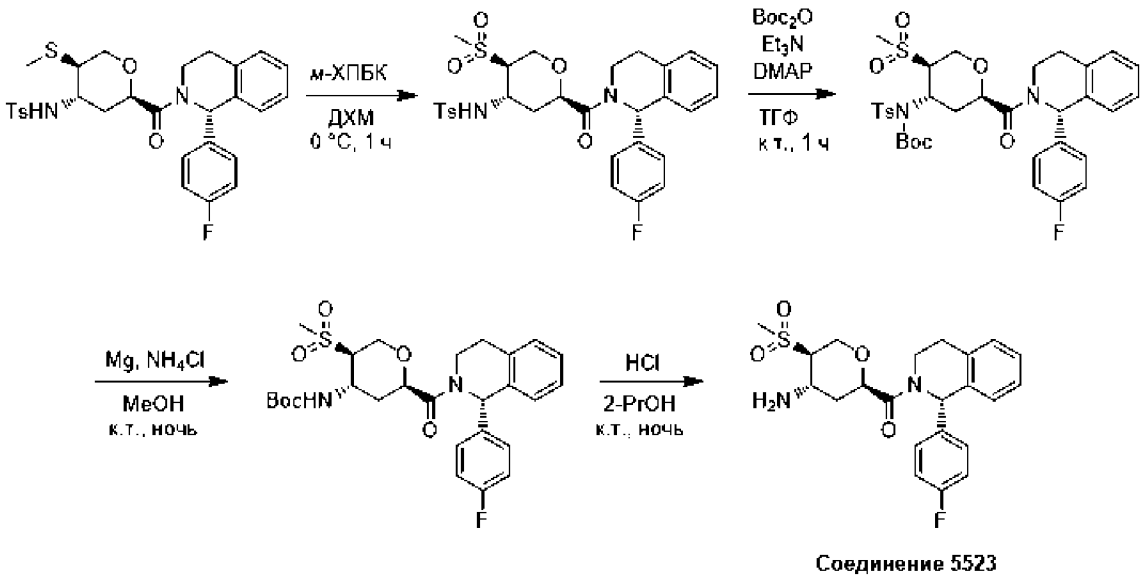
[475] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-(метилтио)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5520**).

[476] HCl (6 М в 2-пропаноле, 3 мл, 18,0 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (36 мг, 0,072 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). После 2 часов, добавляли дополнительное количество HCl (6 М в 2-пропаноле, 2 мл, 12,0 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2, и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5520**).

[477] ЖХМС: 97%, ВУ=1,13 мин, $(M+H)^+$=401 (способ Р).

ПРИМЕР 122

[478] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5523)



Соединение 5523

[479] Синтез N-((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[480] При 0 °C, м-хлорпербензойную кислоту (70% масс., 78 мг, 0,315 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (см. СОЕДИНЕНИЕ **5520**, 70 мг, 0,126 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После 1 часа, реакционную смесь разбавляли смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, водного NaOH (1 М) и воды (1:1:1). Органический слой разделяли с помощью фазового разделителя и выпаривали при пониженном давлении с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[481] ЖХМС: 93%, ВУ=2,07 мин, $(M+H)^+$=587 (способ А).

[482] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[483] Триэтиламин (0,033 мл, 0,239 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,458 мг, 0,012 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (52,1 мг, 0,239 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (70 мг, 0,119 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После 1 часа, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[484] ЖХМС: 96%, ВУ=2,28 мин, $(M+H)^+$=687 (способ А).

[485] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[486] Магний (133 мг, 5,46 ммоль) и хлорид аммония (58,4 мг, 1,092 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата (75 мг, 0,109 ммоль) в метаноле (5 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и реакционную смесь перемешивали в течение нескольких минут. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[487] ЖХМС: 99%, ВУ=2,08 мин, $(M+H)^+$=533 (способ A).

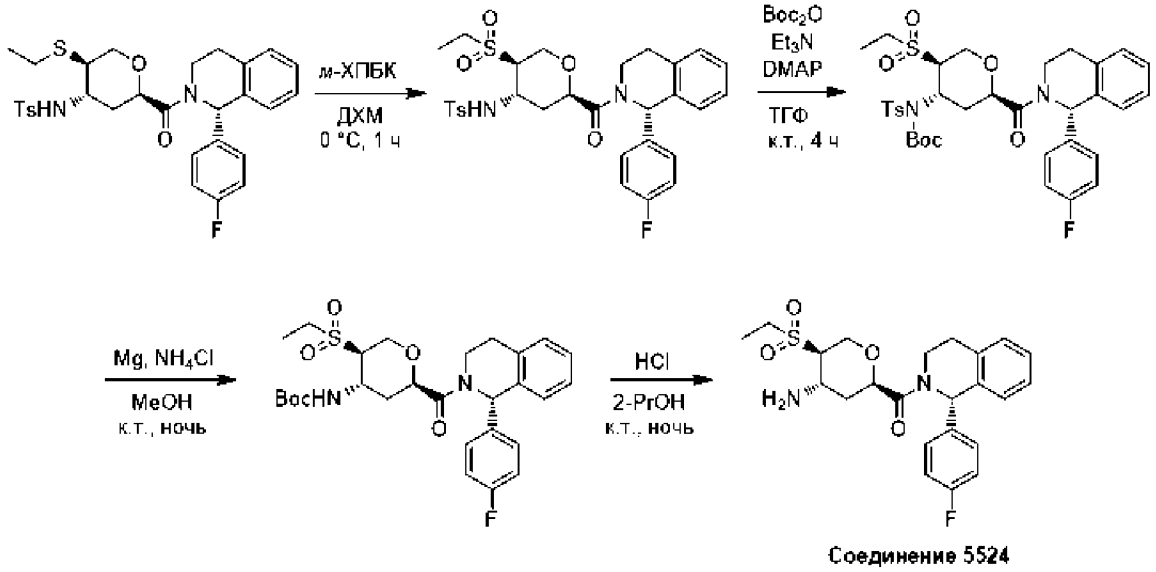
[488] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5523**).

[489] HCl (6 M в 2-пропаноле, 2 мл, 12,0 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (45 мг, 0,084 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). После 2 часов, дополнительное количество HCl (6 M в 2-пропаноле, 2 мл, 12,0 ммоль) добавляли и смесь оставляли перемешиваться в течение ночи после чего добавляли другую порцию HCl (6 M в 2-пропаноле, 2 мл, 12,0 ммоль). После 3 часов, смесь подщелачивали $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 10% A; t=1 мин 10% A; t=16 мин 50% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 220 нм). Продукт, содержащий фракцию, объединяли, подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель, и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(метилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5523**).

[490] ЖХМС: 99%, ВУ=1,06 мин, $(M+H)^+$=433 (способ P).

ПРИМЕР 123

[491] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(этилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5524)



Соединение 5524

[492] Синтез N-((2R,4S,5R)-5-(этилсульфонил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[493] При 0 °C, м-хлорпербензойную кислоту (70% масс., 76 мг, 0,308 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилтио)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (см. СОЕДИНЕНИЕ 5521, 70 мг, 0,123 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После 1 часа, реакционную смесь разбавляли смесью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$, водного NaOH (1 М) и воды (1:1:1). Органический слой разделяли с помощью фазового разделителя, и выпаривали при пониженном давлении с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилсульфонил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[494] ЖХМС: 96%, ВУ=2,10 мин, $(M+H)^+$=601 (способ А).

[495] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(этилсульфонил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[496] Триэтиламин (0,032 мл, 0,233 ммоль), 4-диметиламинопиридин (1,424 мг, 0,012 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (50,9 мг, 0,233 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилсульфонил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (70 мг, 0,117 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). После соответственно 2 и 3 часов, добавляли дополнительные порции ди-трет-бутилдикарбоната (50,9 мг, 0,233 ммоль и 25,4 мг, 0,117 ммоль) и перемешивание продолжали в течение дополнительного часа. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилсульфонил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[497] ЖХМС: 94%, ВУ=2,31 мин, $(M+H)^+$=701 (способ A).

[498] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(этилсульфонил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[499] Магний (120 мг, 4,92 ммоль) и хлорид аммония (52,7 мг, 0,985 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилсульфонил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата (69 мг, 0,098 ммоль) в метаноле (5 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и реакционную смесь перемешивали в течение нескольких минут. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилсульфонил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[500] ЖХМС: 100%, ВУ=2,12 мин, $(M+H)^+$=547 (способ A).

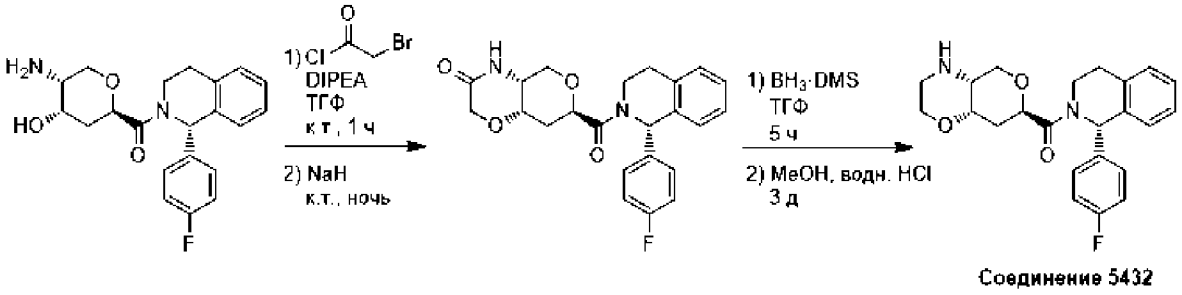
[501] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-(этилсульфонил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5524**).

[502] HCl (6 M в 2-пропаноле, 2 мл, 12,0 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилсульфонил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (39 мг, 0,071 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). После 5 часов, дополнительное количество HCl (6 M в 2-пропаноле, 2 мл, 12,0 ммоль) добавляли и смесь оставляли перемешиваться в течение ночи, после чего добавляли другую порцию HCl (6 M в 2-пропаноле, 2 мл, 12,0 ммоль). После 3 часов, смесь подщелачивали $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 10% A; t=1 мин 10% A; t=16 мин 50% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 220 нм). Продукт, содержащий фракцию, объединяли, подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель, и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(этилсульфонил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5524**).

[503] ЖХМС: 99%, ВУ=1,09 мин, $(M+H)^+$=447 (способ P).

ПРИМЕР 124

[504] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-гексагидро-2*H*,5*H*-пирано[4,3-b][1,4]оксазин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5432)



Соединение 5432

[505] Синтез (4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H,5H-пирано[4,3-b][1,4]оксазин-3(4H)-она.

[506] Раствор бромацетилхлорид (0,036 мл, 0,431 ммоль) в тетрагидрофуране (3,5 мл) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5052, 145 мг, 0,391 ммоль) и *N*, *N*-диизопропилэтиламина (0,205 мл, 1,174 ммоль) в тетрагидрофуране (3,5 мл). После 1 часа, добавляли гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 47,0 мг, 1,174 ммоль). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония (15 мл) и разбавляли дихлорметаном (10 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×10 мл). Объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток суспендировали в смеси метанол и ацетонитрил (~1:1, 5 мл), и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм) с получением (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*,5*H*-пирано[4,3-b][1,4]оксазин-3(4*H*)-она.

[507] ЖХМС: 95%, ВУ=1,86 мин, $(M+H)^+$=411 (способ A).

[508] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-гексагидро-2H,5H-пирано[4,3-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5432**).

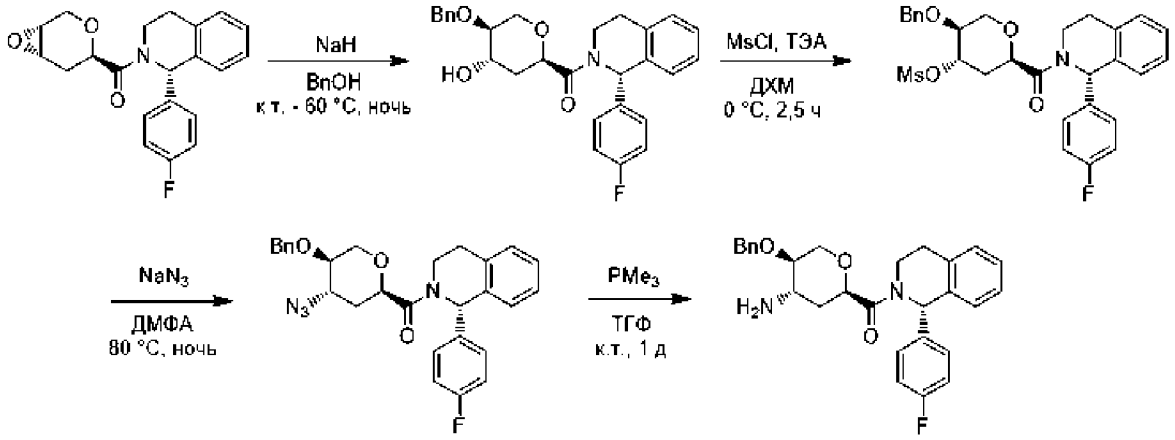
[509] Боран-метилсульфид комплекс (2 M, 0,034 мл, 0,068 ммоль) добавляли в раствор (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*,5*H*-пирано[4,3-b][1,4]оксазин-3(4*H*)-она (7 мг, 0,017 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 1 мл). После 3 часов, другую порцию боран-метилсульфид комплекса (2 M, 0,017 мл, 0,034 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Затем добавляли смесь водной HCl (1 M) и метанола (1:1, 1 мл), реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней, после чего разбавляли дихлорметаном (5 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм).

Продукт растворяли в метаноле и наносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-гексагидро-2*H*,5*H*-пирано[4,3-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5432**).

[510] ЖХМС: 99%, ВУ=1,05 мин, $(M+H)^+$=397 (способ P).

ПРИМЕР 125

[511] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(бензилокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5531)



[512] Синтез ((2R,4S,5S)-5-(бензилокси)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[513] Гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 0,050 г, 1,245 ммоль) добавляли к бензиловому спирту (1 мл, 9,66 ммоль). После 5 минут, ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 0,20 г, 0,566 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл) и объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30-70% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-(бензилокси)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[514] ЖХМС: 98%, ВУ=2,10 мин, $(M+H)^+$=462 (способ A).

[515] Синтез (2R,4S,5S)-5-(бензилокси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната.

[516] При 0 °C, триэтиламин (0,136 мл, 0,975 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (0,038 мл, 0,488 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-(бензилокси)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-

ил)метанона (150 мг, 0,325 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После 2 часов, добавляли другую порцию триэтиламина (0,091 мл, 0,650 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (0,025 мл, 0,325 ммоль). После 0,5 ч, смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, пропускали через фазовый разделитель, и выпаривали под пониженным давлением с получением (2*R*,4*S*,5*S*)-5-(бензилокси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (174 мг) в виде белого твердого вещества.

[517] ЖХМС: 97%, ВУ=2,20 мин, $(M+H)^+$=540 (способ А).

[518] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-(бензилокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[519] Азид натрия (62,5 мг, 0,962 ммоль) добавляли в раствор (2*R*,4*S*,5*S*)-5-(бензилокси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (173 мг, 0,321 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (4 мл) после чего реакционную смесь нагревали до 80 °С. После перемешивания в течение ночи, смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(бензилокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[520] ЖХМС: 99%, ВУ=2,31 мин, $(M+H)^+$=487 (способ А).

[521] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-(бензилокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5531**).

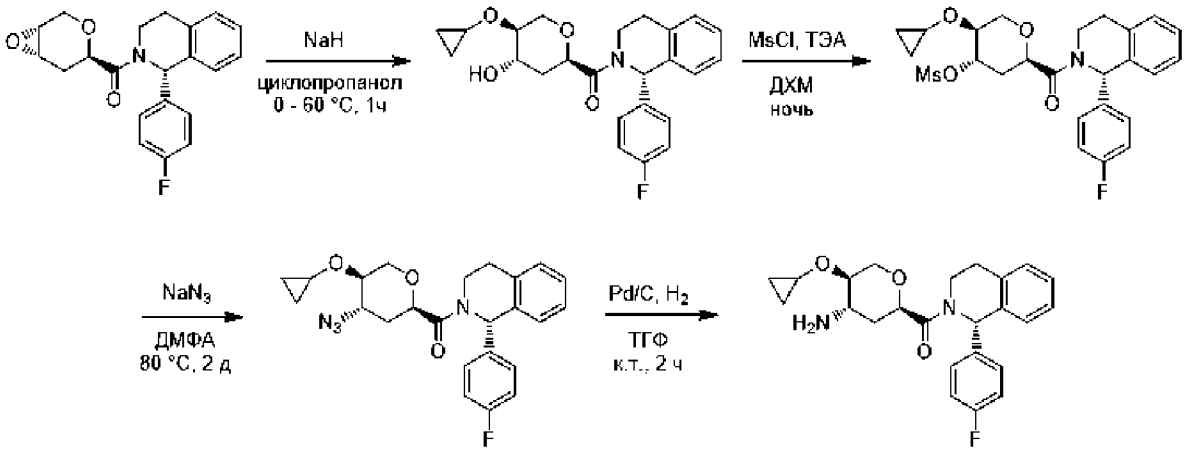
[522] Триметилфосфин (1,0 М в тетрагидрофуране, 370 мкл, 0,370 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(бензилокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (120 мг, 0,247 ммоль) в тетрагидрофуране. После перемешивания в течение ночи, добавляли дополнительную порцию триметилфосфина (1,0 М в тетрагидрофуране, 247 мкл, 0,247 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 4 часов. Затем реакционную смесь разбавляли водного NaOH (1 М) и перемешивали в течение 5 минут. Смесь экстрагировали дихлорметаном и объединенные органические слои пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2, и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(бензилокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5531**).

[523] ЖХМС: 99%, ВУ=1,27 мин, $(M+H)^+$=461 (способ Р).

ПРИМЕР 126

[524] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-циклопропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-

[525] дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5530)



Соединение 5530

[526] Синтез ((2R,4S,5S)-5-циклопропокси-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[527] При 0 °C, порциями добавляли гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 32,2 мг, 0,805 ммоль) к циклопропанолу (574 мкл, 9,07 ммоль). После 5 минут, ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 115 мг, 0,325 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до 60 °C. После 1 часа, смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (3 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 мл). Органический слой пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-циклопропокси-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (неочищенный, 99 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

[528] ЖХМС: 93%, ВУ=1,97 мин, $(M+H)^+$=412 (способ А).

[529] Синтез (2R,4S,5S)-5-циклопропокси-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната.

[530] Триэтиламин (0,099 мл, 0,715 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,028 мл, 0,357 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-циклопропокси-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (неочищенный, 98 мг, 0,238 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После 1 часа, другую порцию метансульфонилхлорида (9,22 мкл, 0,119 ммоль) добавляли и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5 М, 4 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (4 мл). Органический слой пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении с получением (2*R*,4*S*,5*S*)-5-циклопропокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (неочищенный, 101 мг) в виде желтой пены/масла, который использовали без дополнительной очистки.

[531] ЖХМС: 91%, ВУ=2,16 мин, $(M+H)^+$=490 (способ B).

[532] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-циклопропокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[533] Азид натрия (40,2 мг, 0,619 ммоль) добавляли в раствор (2*R*,4*S*,5*S*)-5-циклопропокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (101 мг, 0,206 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (4 мл), после чего реакционную смесь нагревали до 80 °C. После перемешивания в течение ночи, добавляли дополнительную порцию азида натрия (40,2 мг, 0,619 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-циклопропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[534] ЖХМС: 96%, ВУ=2,24 мин, $(M+H)^+$=437 (способ A).

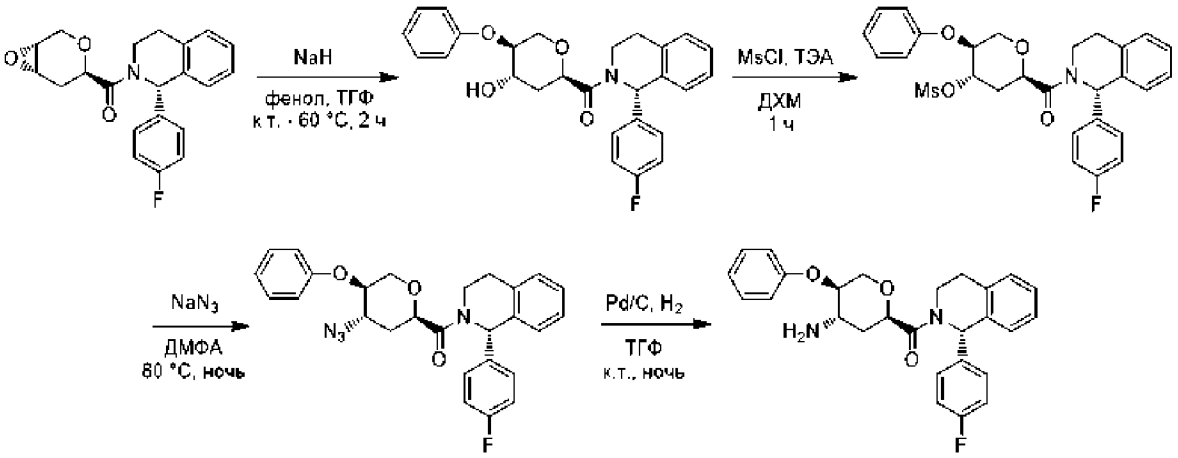
[535] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-циклопропокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5530**).

[536] Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-циклопропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (40 мг, 0,092 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 19,50 мг, 9,16 мкмоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение 2 часов, смесь фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-циклопропокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5530**).

[537] ЖХМС: 97%, ВУ=1,15 мин, $(M+H)^+$=411 (способ P).

ПРИМЕР 127

[538] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-фенокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5527)



Соединение 5527

[539] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4S,5S)-4-гидрокси-5-феноксителрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

[540] Гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 28,3 мг, 0,707 ммоль) добавляли к фенолу (666 мг, 7,07 ммоль). После 5 минут, добавляли ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 100 мг, 0,283 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60 °C. После 1 часа, смесь разбавляли тетрагидрофураном (сухой, 1 мл). После дополнительного часа смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (3 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 мл). Органический слой пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-феноксителрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона.

[541] ЖХМС: 96%, ВУ=2,11 мин, $(M+H)^+$=448 (способ А).

[542] Синтез (2R,4S,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-феноксителрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната.

[543] Триэтиламин (0,105 мл, 0,754 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (0,029 мл, 0,377 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-феноксителрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (100 мг, 0,223 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После 1 часа, реакционная смесь промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5 М, 4 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (4 мл). Органический слой пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении с получением (2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-феноксителрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната.

[544] ЖХМС: 96%, ВУ=2,20 мин, $(M+H)^+$=526 (способ А).

[545] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-феноксителрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[546] Азид натрия (25,2 мг, 0,388 ммоль) добавляли в раствор (2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-фенокситетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (102 мг, 0,194 ммоль) в *N, N*-диметилформамид (4 мл), после чего реакционную смесь нагревали до 80 °C. После перемешивания в течение ночи, другую порцию азид натрия (25,2 мг, 0,388 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение дополнительного часа. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-фенокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[547] ЖХМС: 99%, ВУ=2,31 мин, $(M+H)^+$=473 (способ А).

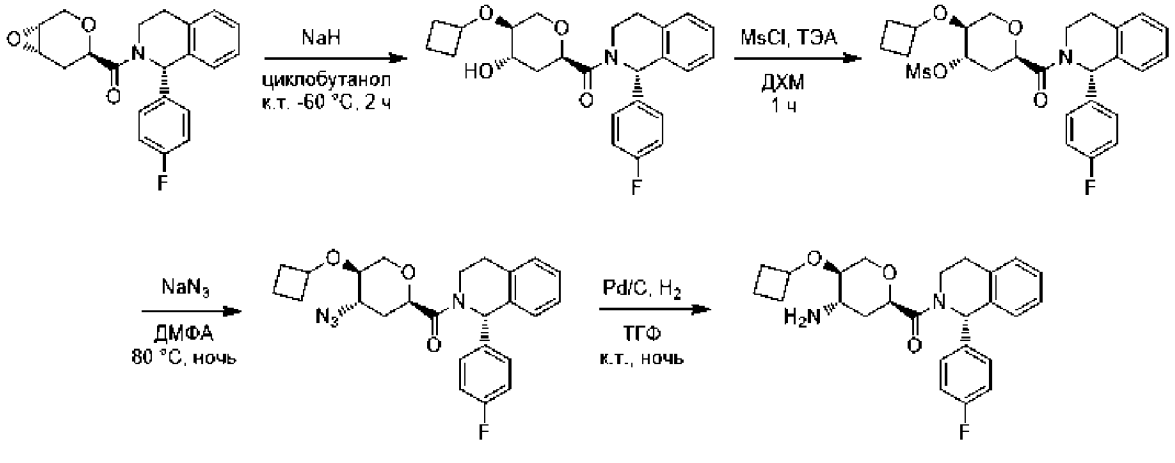
[548] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-фенокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5527**).

[549] Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-фенокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (60 мг, 0,127 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 27,0 мг, 0,013 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, смесь фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-фенокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5527**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды.

[550] ЖХМС: 99%, ВУ=1,26 мин, $(M+H)^+$=447 (способ Р).

ПРИМЕР 128

[551] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-циклобутокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5525)



Соединение 5525

[552] Синтез ((2R,4S,5S)-5-циклобутокси-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[553] Гидрид натрия (60% масс. дисперсия в минеральном масле, 28,3 мг, 0,707 ммоль) добавляли к циклобутанолу (554 мкл, 7,07 ммоль). После 5 минут, добавляли ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 100 мг, 0,283 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 60 °C. После 2 часов, смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (3 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 мл). Органический слой пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-циклобутокси-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[554] ЖХМС: 97%, ВУ=2,04 мин, $(M+H)^+$=426 (способ А).

[555] Синтез (2R,4S,5S)-5-циклобутокси-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната.

[556] Триэтиламин (0,105 мл, 0,754 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (0,029 мл, 0,377 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-циклобутокси-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (107 мг, 0,251 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После 1 часа, реакционная смесь промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5 М, 4 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (4 мл). Органический слой пропускали через фазовый разделитель и выпаривали при пониженном давлении с получением (2*R*,4*S*,5*S*)-5-циклобутокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната.

[557] ЖХМС: 95%, ВУ=2,18 мин, $(M+H)^+$=504 (способ А).

[558] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-циклобутокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[559] Азид натрия (28,9 мг, 0,445 ммоль) добавляли в раствор (2*R*,4*S*,5*S*)-5-циклобутокси-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (112 мг, 0,222 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (4 мл), после чего реакционную смесь нагревали до 80 °C. После перемешивания в течение ночи, смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-циклобутокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[560] ЖХМС: 100%, ВУ=2,29 мин, $(M+H)^+$=451 (способ А).

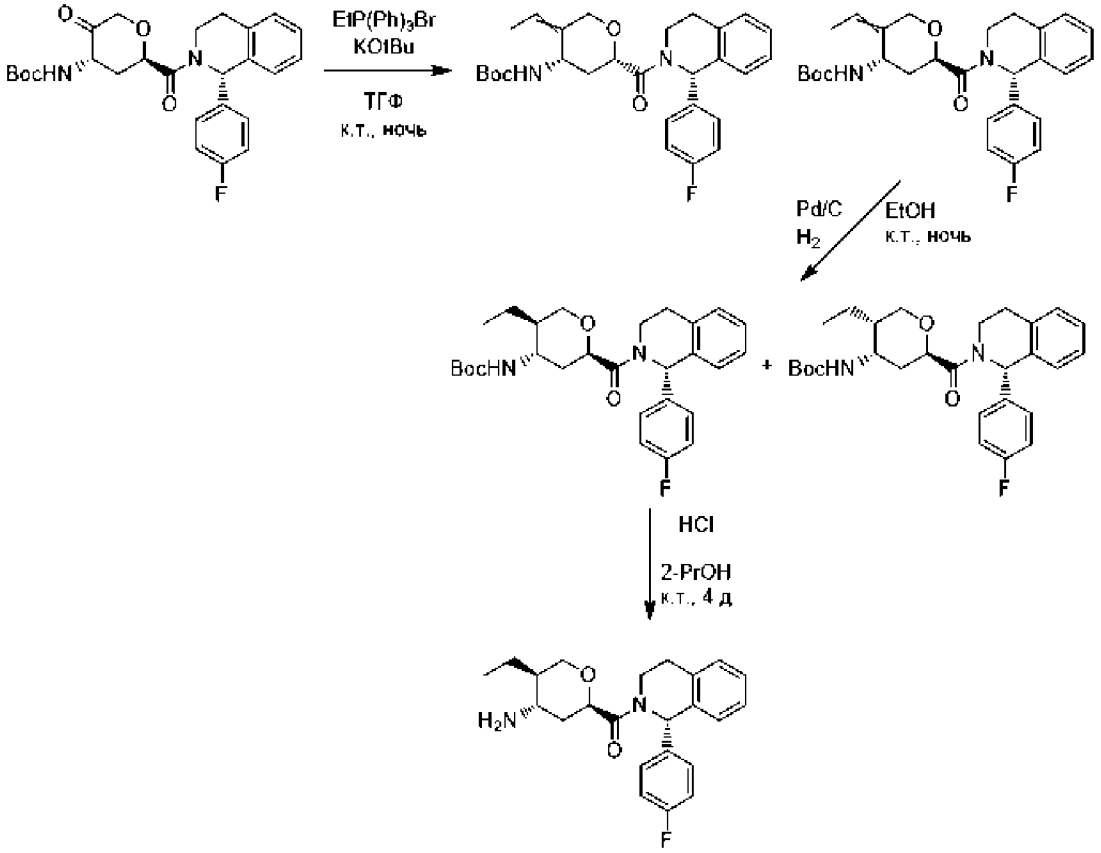
[561] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-циклобутокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5525**).

[562] Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-циклобутокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (65 мг, 0,144 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 6,14 мг, 2,89 мкмоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, смесь фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-циклобутокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5525**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды.

[563] ЖХМС: 98%, ВУ=1,20 мин, $(M+H)^+$=425 (способ Р).

ПРИМЕР 129

[564] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-этилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5526)



Соединение 5526

[565] Синтез трет-бутил ((2R,4S)-5-этилиден-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата и трет-бутил ((2S,4S)-5-этилиден-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[566] При 0 °C, трет-бутоксидкалия (1,0 М в тетрагидрофуране, 2,433 мл, 2,433 ммоль) добавляли в суспензию бромид (этил)трифенилфосфония (1054 мг, 2,84 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 10 мл). Через 30 минут, раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-оксотетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5518, 950 мг, 2,028 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 5мл) по каплям добавляли и продолжали перемешивание в течение ночи. Затем реакционная смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл) и разбавляли этилацетатом (50 мл). Смесь фильтровали и слои разделяли. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) и препаративной СФХ (способ BT) с получением ((2*S*,4*S*)-5-этилиден-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в качестве первого элюирующего изомера на силикагеле и СФХ, и ((2*R*,4*S*)-5-этилиден-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в качестве второго элюирующего изомера на силикагеле и СФХ.

[567] Первый элюирующий изомер. СФХ: 100%, ВУ=2,66 мин, $(M+H)^+$=481 (способ F). ЖХМС: 94%, ВУ=2,28 мин, $(M+Na)^+$=503 (способ A).

[568] Второй элюирующий изомер. СФХ: 100%, ВУ=3,38 мин, $(M+H)^+$=481 (способ F). ЖХМС: 100%, ВУ=2,19 мин, $(M+H)^+$=481 (способ A).

[569] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-этил-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[570] Раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*)-5-этилиден-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (91 мг, 0,189 ммоль) в этаноле (3 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, 20,15 мг, 0,019 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, смесь фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной СФХ (способ AE) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этил-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде первого элюирующего изомера и трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-5-этил-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде второго элюирующего изомера.

[571] Первый элюирующий изомер: СФХ: 100%, ВУ=2,57 мин, $(M+H)^+$=483 (способ AD). ЖХМС: 100%, ВУ=2,25 мин, $(M+H)^+$=483 (способ A).

[572] Второй элюирующий изомер: СФХ: 90%, ВУ=2,81 мин, $(M+H)^+$=483 (способ AD). ЖХМС: 80%, ВУ=2,21 мин, $(M+H)^+$=483 (способ A).

[573] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-этилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5526**).

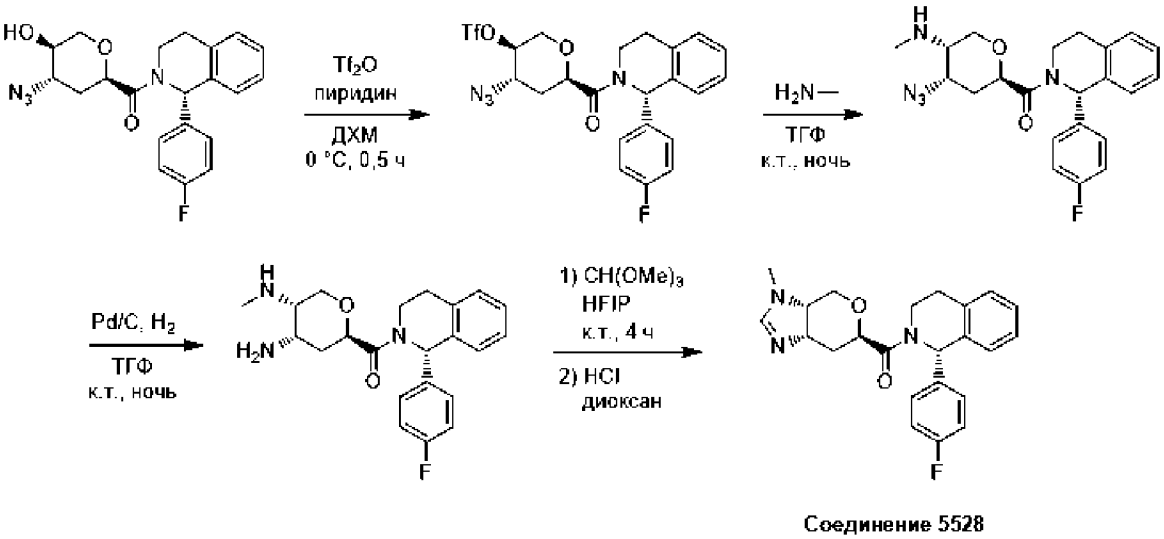
[574] HCl (6 М в 2-пропаноле, 0,15 мл, 0,90 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-этил-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (33 мг, 0,068 ммоль) в 2-пропаноле (1,5 мл). После перемешивания в течение 4 дней, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл), наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:2, 3 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-этилтетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5526**).

[575] ЖХМС: 99%, ВУ=1,14 мин, $(M+H)^+$=383 (способ P).

ПРИМЕР 130

[576] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3aS,6R,7aS)-3-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидропирано[3,4-d]имидазол-6-ил)метанон гидрохлорид (СОЕДИНЕНИЕ 5528)



Соединение 5528

[577] Синтез (3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил трифторметансульфоната.

[578] В атмосфере аргона при 0 °C, пиридин (0,214 мл, 2,65 ммоль), а затем трифторметансульфоновый ангидрид (0,220 мл, 1,324 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5077, 0,35 г, 0,883 ммоль) в дихлорметане (8 мл). После 0,5 часа, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5 М, 10 мл) и насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (10 мл). Разделенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением (3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил трифторметансульфоната.

[579] ЖХМС: 100%, ВУ=2,28 мин, $(M+H)^+$=529 (Способ A).

[580] Синтез ((2R,4S,5S)-4-азидо-5-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[581] (3*R*,4*S*,6*R*)-4-Азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил трифторметансульфонат (0,425 г, 0,804 ммоль) растворяли в растворе метиламина в тетрагидрофуране (2 М, 5,54 мл, 11,09 ммоль). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и наносили на колонку SCX-2 (5 г), и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (7 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[582] ЖХМС: 92%, ВУ=1,64 мин, $(M+H)^+$=410 (способ А).

[583] Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-(метиламино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[584] Раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (0,144 г, 0,352 ммоль) в тетрагидрофуране (3,5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 7,5 мг, 0,035 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, смесь фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (1 мл) и наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (7 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[585] ЖХМС: 94%, ВУ=1,44 мин, $(M+H)^+$=384 (способ А).

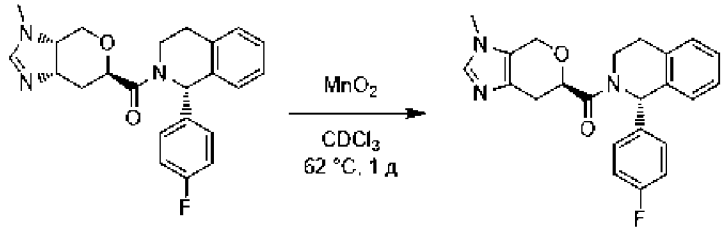
[586] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3aS,6R,7aS)-3-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидропирано[3,4-d]имидазол-6-ил)метанон гидрохлорида (**СОЕДИНЕНИЕ 5528**).

[587] Триметилортоформиат (0,061 мл, 0,554 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-(метиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (0,192 г, 0,501 ммоль) в гексафторизопропаноле (4,06 мл, 38,6 ммоль). После 4 часов, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукт в виде свободного основания (~250 мг; деградирует со временем). HCl (4 М в 1,4-диоксане, 0,063 мл, 0,250 ммоль) добавляли в раствор свободного основания (50 мг) до тех пор, пока pH не станет кислым на pH-бумаге. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3a*S*,6*R*,7a*S*)-3-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидропирано[3,4-d]имидазол-6-ил)метанон гидрохлорида.

[588] ЖХМС: 92%, ВУ=1,04 мин, $(M+H)^+$=394 (способ P).

ПРИМЕР 131

[589] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-3-метил-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-d]имидазол-6-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5529)



Соединение 5529

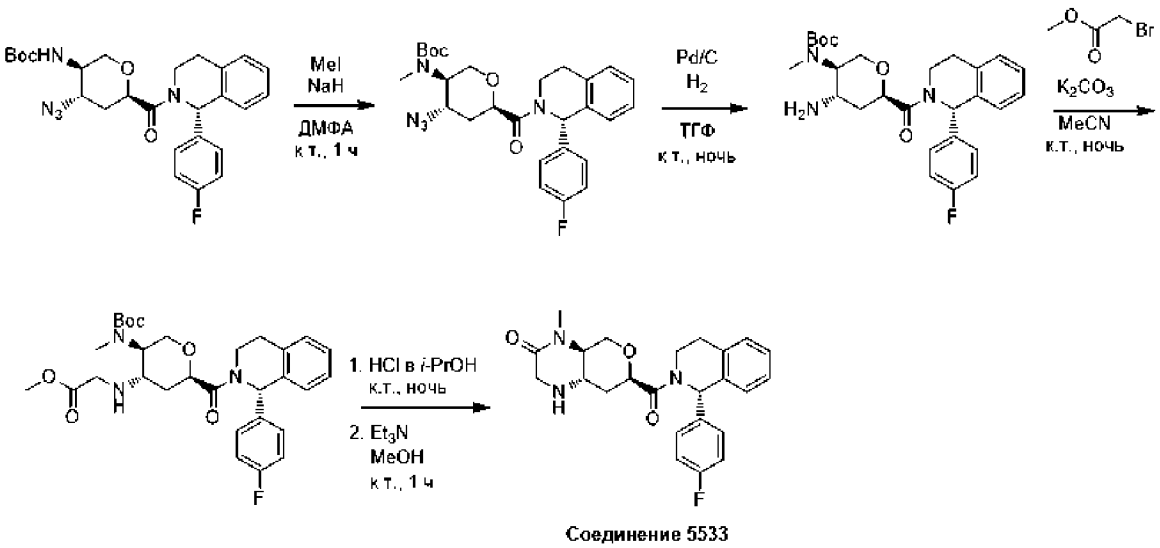
[590] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-3-метил-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-d]имидазол-6-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5529**).

[591] В реакционном флаконе с завинчивающейся крышкой в атмосфере аргона, оксид марганца (IV) (110 мг, 1,271 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3a*S*,6*R*,7a*S*)-3-метил-3,3a,4,6,7,7a-гексагидропирано[3,4-d]имидазол-6-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5528, 50 мг, 0,127 ммоль) в хлороформе-*d* (3 мл). Реакционный флакон переносили в предварительно нагретый реакционный блок (62 °C) и перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество оксида марганца (IV) (110 мг, 1,271 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь фильтровали через 0,45 мкм фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток 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; детекция: 220/254 нм) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-3-метил-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-d]имидазол-6-ил)метанона после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[592] ЖХМС: 100%, ВУ=1,07 мин, $(M+H)^+$=392 (способ P).

ПРИМЕР 132

[593] (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилгексагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-3(4*H*)-он (СОЕДИНЕНИЕ 5533)



Соединение 5533

[594] Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(метил)карбамата.

[595] В атмосфере азота, гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 38,7 мг, 0,969 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ **5532**, 400 мг, 0,807 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 4 мл). После 15 минут, по каплям добавлялии метилйодид (0,176 мл, 2,83 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Затем реакционную смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(метил)карбамата.

[596] ЖХМС: 99%, ВУ=2,30 мин, $(M+H)^+$=510 (способ А).

[597] Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(метил)карбамата.

[598] Раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(метил)карбамата (156 мг, 0,306 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 80 мг, 0,038 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и совместно испаряли с дихлорметаном с получением трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(метил)карбамата.

[599] ЖХМС: 99%, ВУ=1,77 мин, $(M+H)^+$=484 (способ А).

[600] Синтез метил ((2R,4S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)глицината.

[601] Метилбромацетат (0,058 мл, 0,612 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(метил)карбамата (148 мг, 0,306 ммоль) и карбоната калия (127 мг, 0,918 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли дихлорметаном и водой, и слои разделяли с помощью фазового разделительного фильтра. Органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-100% этилацетат в гептане) с получением метил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)глицината после совместного испарения из дихлорметана.

[602] ЖХМС: 97%, ВУ=1,82 мин, $(M+H)^+$=556 (способ A).

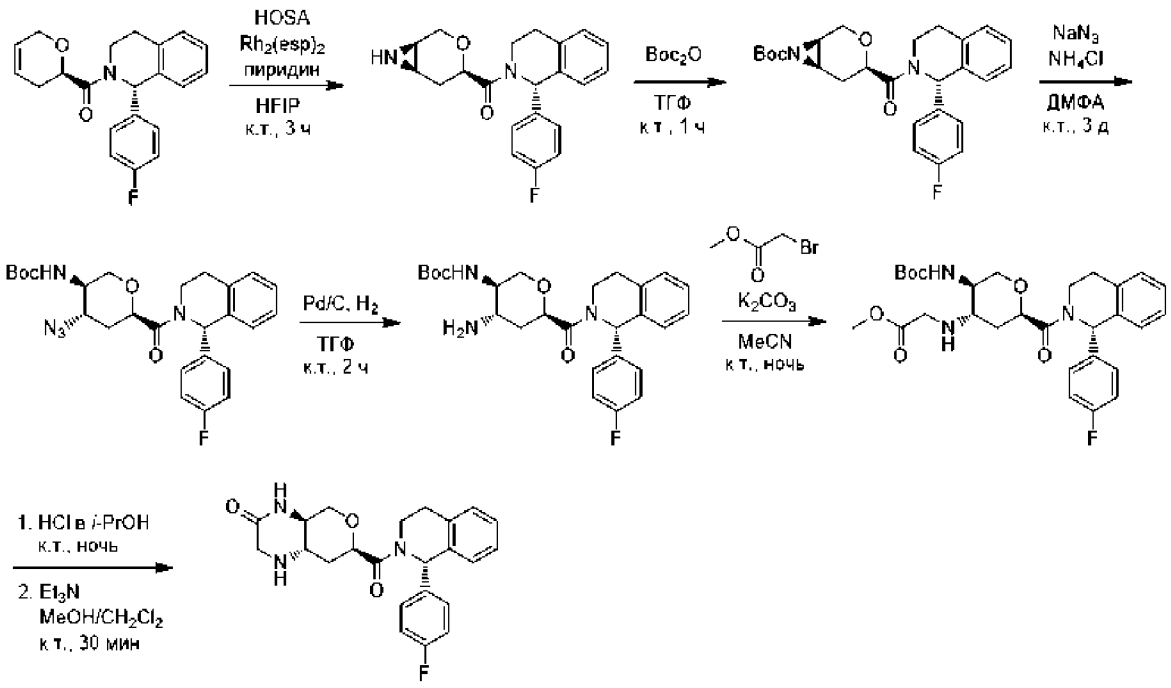
[603] Синтез (4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилгексагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-3(4H)-она (**СОЕДИНЕНИЕ 5533**).

[604] HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,5 мл, 3,00 ммоль) добавляли в раствор метил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)глицината (110 мг, 0,198 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Слои разделяли с помощью фазового разделительного фильтра и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси метанола (32 мл) и дихлорметана (1 мл), и добавляли триэтиламин (0,041 мл, 0,297 ммоль). После перемешивания в течение 1 часа, смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1-10% (7 M NH_3) метанола) в дихлорметане) с получением (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-метилгексагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-3(4*H*)-она (**СОЕДИНЕНИЕ 5533**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[605] ЖХМС: 97%, ВУ=1,07 мин, $(M+H)^+$=424 (способ P).

ПРИМЕР 133

[606] (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-3(4*H*)-он (СОЕДИНЕНИЕ 5532)



Соединение 5532

[607] Синтез ((1R,4R,6R)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[608] Пиридин (1,031 мл, 12,74 ммоль), гидроксиламин-*O*-сульфоновую кислоту (0,865 г, 7,65 ммоль) и бис[родий (α,α,α′,α′-тетраметил-1,3-бензолдипропионовую кислоту)] (0,097 г, 0,127 ммоль) добавляли в раствор ((*R*)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5053, 2,15 г, 6,37 ммоль) в гексафтор-2-пропаноле (32,25 мл). После перемешивания в течение 3 часов, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% (7 М аммиак в метаноле) в дихлорметане) с получением ((1*R*,4*R*,6*R*)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[609] ЖХМС: 99%, ВУ=1,59 мин, $(M+H)^+$=353 (способ А).

[610] Синтез трет-бутил (1R,4R,6R)-4-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоксилата.

[611] Ди-трет-бутил дикарбонат (1,61 г, 7,38 ммоль) добавляли в раствор ((1*R*,4*R*,6*R*)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (1,300 г, 3,69 ммоль) в тетрагидрофуране (35 мл). После 1 часа, смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил (1*R*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоксилата.

[612] ЖХМС: 99%, ВУ=2,15 мин, $(M+H)^+$=453 (способ В).

[613] Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[614] В атмосфере аргона, хлорид аммония (0,296 г, 5,52 ммоль), а затем азид натрия (0,539 г, 8,29 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (1*R*,4*R*,6*R*)-4-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-7-карбоксилата (1,25 г, 2,76 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 20 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение выходных, ее разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл) и этилацетатом (30 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-35% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата.

[615] ЖХМС: 100%, ВУ=2,23 мин, $(M+H)^+$=496 (способ А).

[616]

[617] Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата.

[618] Раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (0,30 г, 0,605 ммоль) в тетрагидрофуране (6 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 0,129 г, 0,061 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение 2 часов, смесь фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (5 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (7 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата.

[619] ЖХМС: 97%, ВУ=1,82 мин, $(M+H)^+$=470 (способ А).

[620] Синтез метил ((2R,4S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)глицината.

[621] Метилбромацетат (0,024 мл, 0,256 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (120 мг, 0,256 ммоль) и карбонат калия (70,6 мг, 0,511 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл). После 2 часов, добавляли дополнительное количество карбоната калия (35,3 мг, 0,256 ммоль) и метилбромацетата (0,024 мл, 0,256 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Затем смесь разбавляли дихлорметаном и водой, и слои разделяли с помощью фазового разделительного фильтра.

Органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-75% этилацетат в гептане) с получением метил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)глицината после совместного испарения из дихлорметана.

[622] ЖХМС: 98%, ВУ=2,13 мин, $(M+H)^+$=542 (способ B).

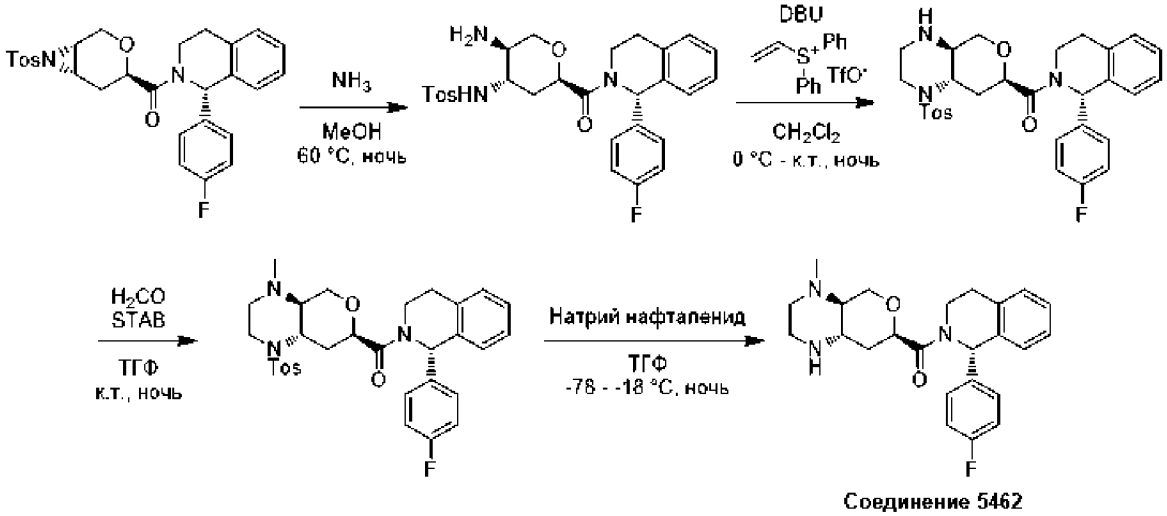
[623] Синтез (4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-3(4H)-она (**СОЕДИНЕНИЕ 5532**).

[624] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 0,3 мл, 1,800 ммоль) добавляли в раствор метил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)глицината (86 мг, 0,159 ммоль) в 2-пропаноле (1,5 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли с помощью фазового разделительного фильтра и органический фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси метанола (2 мл) и дихлорметана (1 мл), и добавляли триэтиламин (0,022 мл, 0,159 ммоль). После перемешивания смеси в течение 1 часа, дихлорметан удаляли при пониженном давлении до тех пор, пока не начинал образовываться осадок. Смесь оставляли стоять на около 30 минут. Образовавшиеся твердые вещества отфильтровывали и лиофилизировали из смеси ацетонитрил и воды с получением (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-3(4*H*)-она (**СОЕДИНЕНИЕ 5532**).

[625] ЖХМС: 99%, ВУ=1,02 мин, $(M+H)^+$=410 (способ P).

ПРИМЕР 134

[626] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-метилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5462)



[627] Синтез N-((2R,4S,5R)-5-амино-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[628] Раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 550 мг, 1,086 ммоль) в аммиаке (7 М в метаноле, 9 мл, 63 ммоль) нагревали до 60 °С. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[629] ЖХМС: 86%, ВУ=1,72 мин, $(M+H)^+$=524 (способ А).

[630] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-1-тозилоктагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона.

[631] При 0°С в атмосфере азота, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (0,274 мл, 1,833 ммоль), а затем этенилдифенилсульфоний трифторметансульфонат (0,415 мл, 1,146 ммоль) добавляли в суспензию *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (480 мг, 0,917 ммоль) в дихлорметане (сухой, 40 мл). После завершения добавления реакционную смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем смесь промывали водной HCl (1 М, 20 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и пропускали через гидрофобную фритту. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% (этилацетат: метанол=9:1) в гептане) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона.

[632] ЖХМС: 94%, ВУ=1,78 мин, $(M+H)^+$=550 (способ А).

[633] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-4-метил-1-тозилоктагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона.

[634] Формальдегид (37% масс. раствор в воде, стабилизированный 5-15% метанолом, 0,031 мл, 0,409 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (87 мг, 0,409 ммоль) и уксусную кислоту (3,94 мкл, 0,068 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (75 мг, 0,136 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь объединяли с реакционной смесью из той же реакции (0,045 ммоль), разбавляли дихлорметаном (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-метил-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона.

[635] ЖХМС: 93%, ВУ=1,87 мин, $(M+H)^+$=564 (способ А).

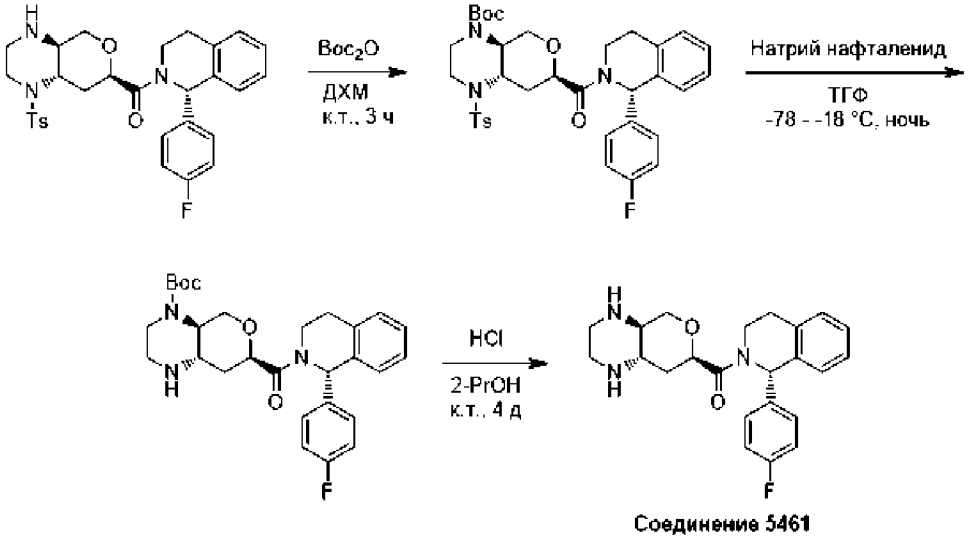
[636] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-4-метилоктагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5462**).

[637] В атмосфере аргона, кусочки натрия (90 мг, 3,90 ммоль) добавляли в раствор нафталина (500 мг, 3,90 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 8 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов пока весь натрий не растворится с получением раствора нафталинида натрия (0,5 М в тетрагидрофуране). При -78°С в атмосфере аргона, нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 0,653 мл, 0,326 ммоль) добавляли в суспензию ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-метил-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (92 мг, 0,163 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 1,25 мл). После 15 минут, добавляли другую порцию нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 0,653 мл, 0,326 ммоль) и после 15 минут реакционная смесь хранили в морозильной камере в течение ночи. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% (7М NH_3 в метаноле) в дихлорметане и препаративной СФХ (способ S). Продукт растворяли в метаноле (1 мл), наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (~5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-метилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5462**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[638] ЖХМС: 97%, ВУ=1,02 мин, $(M+H)^+$=410 (способ Р).

ПРИМЕР 135

[639] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5461)



Соединение 5461

[640] Синтез трет-бутил (4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-тозилоктагидро-4H-пирано[3,4-b]пиразин-4-карбоксилата.

[641] Ди-трет-бутил дикарбонат (50,2 мг, 0,230 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5462, 115 мг, 0,209 ммоль) в дихлорметане (1,0 мл). После 3 часов, реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением трет-бутил (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-тозилоктагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-карбоксилата, который использовали без дополнительной очистки.

[642]

[643] Синтез трет-бутил (4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)октагидро-4H-пирано[3,4-b]пиразин-4-карбоксилата.

[644] В атмосфере аргона, кусочки натрия (90 мг, 3,90 ммоль) добавляли в раствор нафталина (500 мг, 3,90 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 8 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов пока весь натрий не растворится с получением раствора нафталинида натрия (0,5 М в тетрагидрофуране). При -78°C в атмосфере аргона, нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 0,739 мл, 0,369 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-тозилоктагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-карбоксилата (120 мг) в тетрагидрофуране (сухой, 1,0 мл). После 15 минут, реакционную смесь хранили в морозильной камере в течение ночи. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% (7М NH_3 в метаноле) в дихлорметане и препаративной СФХ (способ S) и препаративной СФХ (способ S). Продукт растворяли в метаноле (1 мл), наносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом (~5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением трет-бутил (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)октагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-карбоксилата.

[645] ЖХМС: 96%, ВУ=1,97 мин, $(M+H)^+$=496 (способ А).

[646]

[647] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-октагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5461**).

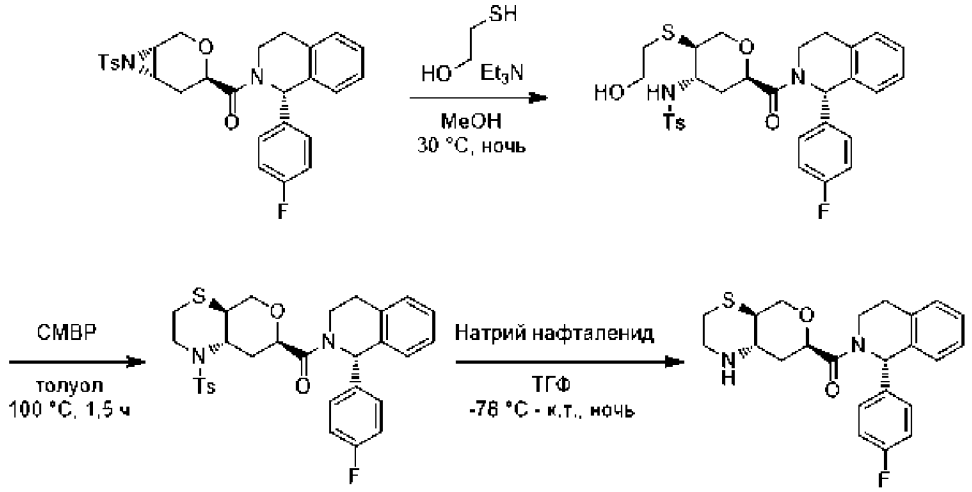
[648] HCl (6 М в 2-пропаноле, 0,5 мл, 3,00 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)октагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-карбоксилата в 2-пропаноле (1,5 мл). После 2,5 часов, реакционную смесь разбавляли смесью хлороформ-*d* (0,7 мл) и дихлорметана (1 мл), и продолжали перемешивание в течение ночи. Добавляли другую порцию HCl (6 М в 2-пропаноле, 0,25 мл, 1,50 ммоль) и перемешивание продолжали в течение еще 3 дней. Затем смесь разделяли между дихлорметаном (25 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$

(10 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве метанола, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (~5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5461**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[649] ЖХМС: 98%, ВУ=0,83 мин, $(M+H)^+$=396 (способ P).

ПРИМЕР 136

[650] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-октагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5534)



Соединение 5534

[651] Синтез N-((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((2-гидроксиэтил)тио)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[652] Во флаконе с завинчивающейся крышкой, 2-меркаптоэтанол (0,831 мл, 11,84 ммоль) добавляли в суспензию ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 1,00 г, 1,974 ммоль) и триэтиламина (1,098 мл, 7,90 ммоль) в метаноле (5 мл). Флакон закрывали крышкой и перемешивали при 30°C в течение ночи. Смесь частично концентрировали, разбавляли дихлорметаном (3 мл), и фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-100% этилацетат в гептане) с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((2-гидроксиэтил)тио)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[653] ЖХМС: 99%, ВУ=2,08 мин, $(M+H)^+$=585 (способ A).

[654] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-1-тозилоктагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона.

[655] В 20 мл флаконе для микроволнового нагревания под аргоном, цианометилентрибутилфосфоран (0,421 мл, 1,603 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((2-гидроксиэтил)тио)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (625 мг, 1,069 ммоль) в толуоле (сухой, 10 мл). Флакон закрывали и нагревали до 100 °C. После 1,5 часов, реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозилоктагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона.

[656] ЖХМС: 89%, ВУ=2,30 мин, $(M+H)^+$=567 (способ A).

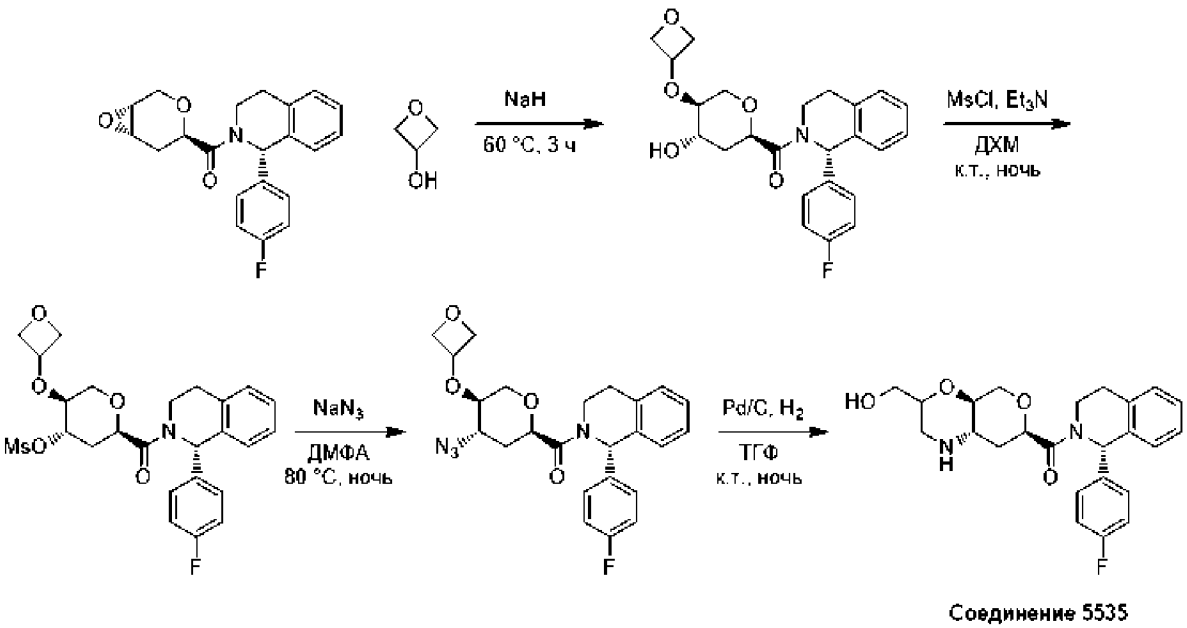
[657] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-октагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5534**).

[658] В атмосфере аргона, кусочки натрия (90 мг, 3,90 ммоль) добавляли в раствор нафталина (500 мг, 3,90 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 8 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов пока весь натрий не растворится с получением раствора нафталинида натрия (0,5 М в тетрагидрофуране). При -78°C в атмосфере аргона, нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 0,715 мл, 0,357 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозилоктагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона (135 мг, 0,238 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 6,0 мл). После 15 минут, реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем смесь еще раз охлаждали до -78°C и в течение 0,5 часа, дополнительное количество нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 2,3 мл, 1,125 ммоль) добавляли до тех пор, пока сохранялся цвет реагента (темно-зеленый). После 15 минут, смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl (10 мл), нагревали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении для удаления большей части тетрагидрофурана. Остаточную водную фазу экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% (7M NH_3 в метаноле) в дихлорметане) и препаративной СФХ (способ AN) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-октагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5534**) в виде первого элюирующегося в СФХ изомера после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[659] ЖХМС: 99%, ВУ=2,90 мин, $(M+H)^+$=413 (способ AK). СФХ: 100%, ВУ=3,76 мин, $(M+H)^+$=413 (способ AD).

ПРИМЕР 137

[660] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-(гидроксиметил)октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5535)



Соединение 5535

[661] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4S,5S)-4-гидрокси-5-(оксетан-3-илокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

[662] 3-Оксетанол (337 мкл, 5,31 ммоль) добавляли к гидриду натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 21,22 мг, 0,531 ммоль). После 5 минут, добавляли ((1*R*,4*R*,6*S*)-3,7-диоксабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (см. СОЕДИНЕНИЕ 5070, 75 мг, 0,212 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60 °C. После 2 часов, смесь разбавляли дихлорметаном (1 мл) и перемешивание продолжали в течение дополнительного часа. После охлаждения до комнатной температуры, смесь разбавляли дихлорметаном (3 мл) и промывали насыщенным водным раствором NH_4Cl (3 мл). Органическую фазу пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-(оксетан-3-илокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона.

[663] ЖХМС: 96%, ВУ=1,86 мин, $(M+H)^+$=428 (способ А).

[664] Синтез (2R,4S,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(оксетан-3-илокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил метансульфоната.

[665] Триэтиламин (0,066 мл, 0,477 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,018 мл, 0,239 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-(оксетан-3-илокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (68 мг, 0,159 ммоль) в дихлорметане (4 мл). После перемешивания в течение ночи, добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,022 мл, 0,159 ммоль) и метансульфонилхлорида (0,012 мл, 0,159 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 0,5 часа. Затем реакционная смесь промывали водным раствором лимонной кислоты (0,5 М, 4 мл) и насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (4 мл), и органическую фазу пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении с получением

(2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(оксетан-3-илокси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната.

[666] ЖХМС: 97%, ВУ=2,01 мин, $(M+H)^+$=506 (способ A).

[667] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-(оксетан-3-илокси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[668] Азид натрия (20,06 мг, 0,309 ммоль) добавляли в раствор (2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(оксетан-3-илокси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил метансульфоната (78 мг, 0,154 ммоль) в *N*, *N*-диметилформамиде (4 мл) и реакционную смесь нагревали до 80 °C. После перемешивания в течение ночи, смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между водой и этилацетатом. Органические слои разделяли и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(оксетан-3-илокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[669] ЖХМС: 99%, ВУ=2,09 мин, $(M+H)^+$=453 (способ A).

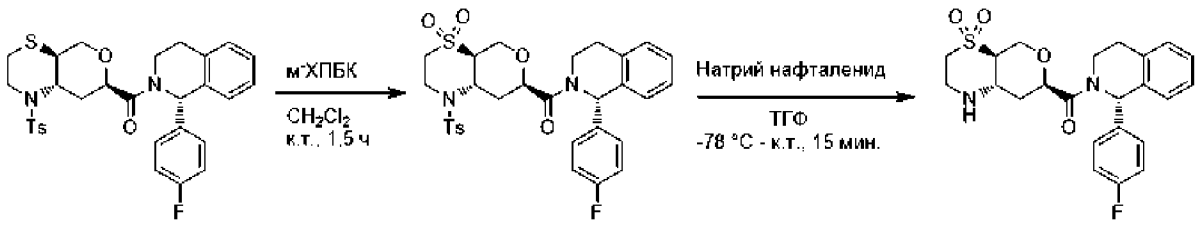
[670] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-3-(гидроксиметил)октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5535**).

[671] Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-(оксетан-3-илокси)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (40 мг, 0,088 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 3,76 мг, 1,77 мкмоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, смесь фильтровали через 0,22 мкм нейлоновый фильтр и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве метанола, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (~5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной СФХ (способ Z) и первые элюирующиеся фракции продукта на СФХ объединяли и лиофилизировали. Продукт растворяли в минимальном количестве метанола, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (~5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и лиофилизировали их смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-(гидроксиметил)октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5535**).

[672] ЖХМС: 97%, ВУ=1,05 мин, $(M+H)^+$=427 (способ P).

ПРИМЕР 138

[673] ((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4,4-диоксидооктагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5542)



Соединение 5542

[674] Синтез ((4aR,7R,8aS)-4,4-диоксидо-1-тозилоктагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[675] м-Хлорпербензойную кислоту (70%, 26,1 мг, 0,106 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозилоктагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5534, 60 мг, 0,106 ммоль) в дихлорметане (сухой, 2,0 мл). После соответственно 0,5 часа и 1 часа, добавляли две дополнительные порции м-хлорпербензойной кислоты (70%, 2 перции 19,58 мг, 0,079 ммоль). После общего времени реакции 1,5 часа, смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$ (10 мл) и интенсивно перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением ((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4,4-диоксидо-1-тозилоктагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (55,0 мг) в виде бледного воска.

[676] ЖХМС: 93%, ВУ=2,14 мин, $(M+H)^+$=599 (способ А).

[677] Синтез ((4aR,7R,8aS)-4,4-диоксидооктагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5542**).

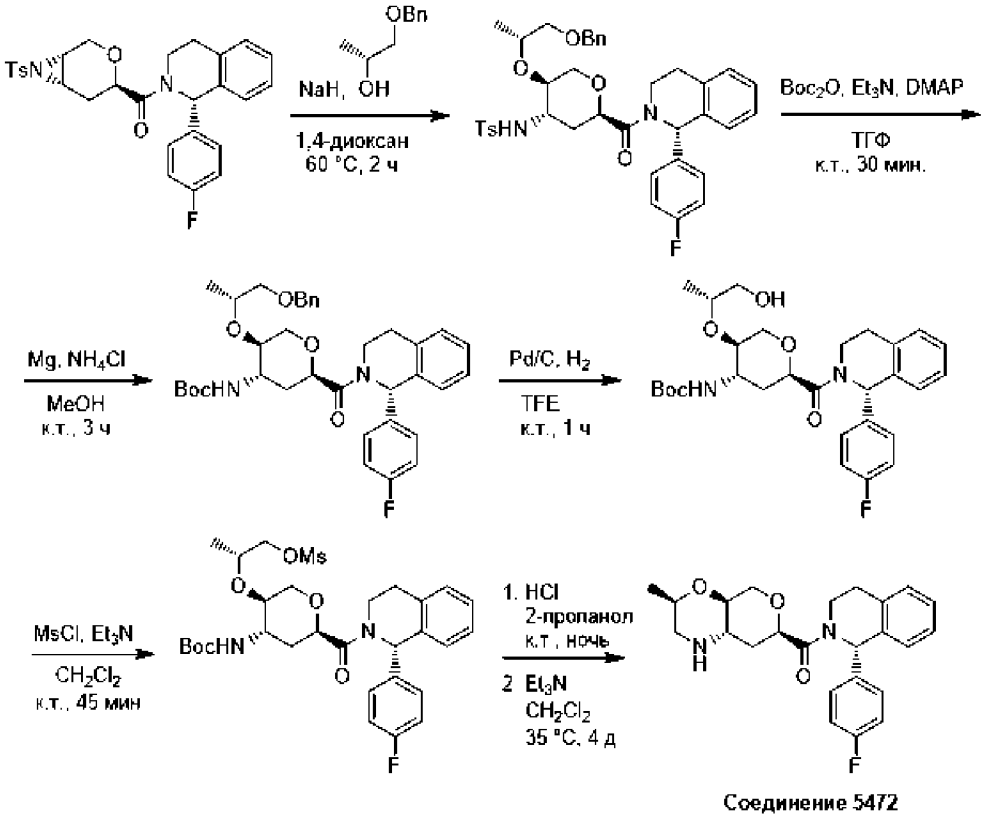
[678] В атмосфере аргона, кусочки натрия (90 мг, 3,90 ммоль) добавляли в раствор нафталина (500 мг, 3,90 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 8 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов пока весь натрий не растворится с получением раствора нафталинида натрия (0,5 М в тетрагидрофуране). При -78°C в атмосфере аргона, нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 0,735 мл, 0,367 ммоль) добавляли в раствор ((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4,4-диоксидо-1-тозилоктагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (55 мг, 0,092 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 2,5 мл). После 15 минут, реакционная смесь гасили добавлением метанола (0,4 мл) и хранили в морозильной камере в течение ночи. Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-6% (7М NH_3 в метаноле) в дихлорметане) и кислотная препаративная ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 10% А; t=17 мин 50% А; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% А; детекция: 220 нм). Фракции продукта после кислотной препаративной ЖХСД объединяли, подщелачивали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (2 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси

ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4,4-диоксидооктагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5542**).

[679] ЖХМС: 94%, ВУ=1,21 мин, $(M+H)^+$=445 (способ P).

ПРИМЕР 139

[680] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-метилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5472)



Соединение 5472

[681] Синтез N-((2R,4S,5R)-5-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[682] В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 42,6 мг, 1,066 ммоль) добавляли в суспензию ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 360 мг, 0,711 ммоль) и (*R*)-(-)-1-бензилокси-2-пропанола (591 мг, 3,55 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и смесь нагревали до 60 °C. После 2 часов, смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли наполовину насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-60% этилацетат в гептане) с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[683] ЖХМС: 97%, ВУ=2,56 мин, $(M+H)^+$=673 (способ A).

[684] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[685] Триэтиламин (0,097 мл, 0,699 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (0,162 мл, 0,699 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (4,27 мг, 0,035 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (235 мг, 0,349 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 4 мл). Через 30 минут, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-40% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата после совместного испарения из дихлорметана.

[686] ЖХМС: 89%, ВУ=2,58 мин, $(M+H)^+$=773 (способ B).

[687] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(((R)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[688] Хлорид аммония (163 мг, 3,04 ммоль) и магний (369 мг, 15,20 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата (235 мг, 0,304 ммоль) в метаноле. После 3 часов, смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и дихлорметаном, и перемешивали в течение 10 минут. Слои разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата после совместного испарения из дихлорметана.

[689] ЖХМС: 97%, ВУ=2,34 мин, $(M+Na)^+$=641 (способ A).

[690] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((R)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[691] Раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (145 мг, 0,234 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (3 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 60 мг, 0,028 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение 1 часа, смесь фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при

пониженном давлении с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*R*)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[692]

[693] Синтез (R)-2-(((3R,4S,6R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)пропил метансульфоната.

[694] Триэтиламин (0,093 мл, 0,664 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,034 мл, 0,443 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*R*)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (117 мг, 0,221 ммоль) в дихлорметане. После 45 минут, смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (4 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли с помощью фазового разделительного фильтра и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением (*R*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)пропил метансульфоната.

[695] ЖХМС: 97%, ВУ=2,14 мин, $(M+H)^+$=607 (способ А).

[696] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3R,4aR,7R,8aS)-3-метилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5472**).

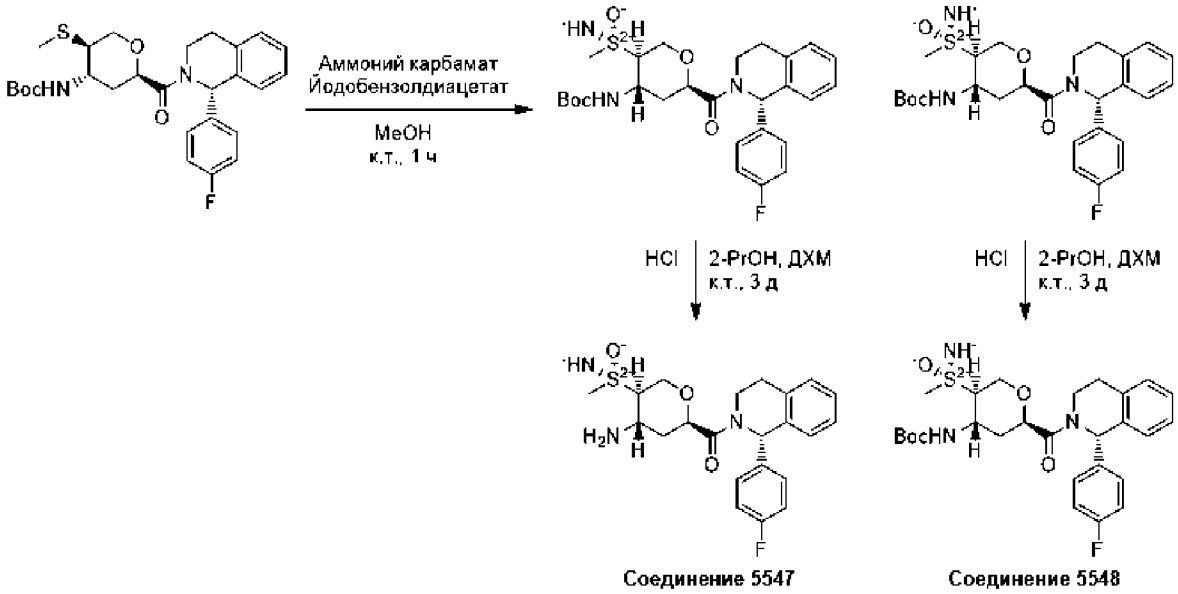
[697] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 1 мл, 5,50 ммоль) добавляли в раствор (*R*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)пропил метансульфоната (136 мг, 0,224 ммоль) в дихлорметане. После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дихлорметаном, и интенсивно перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли с помощью фазового разделительного фильтра и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и добавляли триэтиламин (0,1 мл, 0,717 ммоль). После перемешивания в течение 1,5 часа, смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 4 дней. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 10% А; t=17 мин 50% А; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% А; детекция: 220 нм). Продукт, содержащий фракции, объединяли, нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном два раза. Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-

дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-метилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5472**).

[698] ЖХМС: 100%, ВУ=1,14 мин, $(M+H)^+$=411 (способ P).

ПРИМЕР 140

[699] (*R*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(имино)(метил)-λ^6-сульфанон (СОЕДИНЕНИЕ 5547) и (*S*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(имино)(метил)-λ^6-сульфанон (СОЕДИНЕНИЕ 5548)



[700] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((R)-S-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата и трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((S)-S-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[701] Йодобензолдиацетат (438 мг, 1,359 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(метилтио)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 324 мг, 0,647 ммоль) и карбамата аммония (76 мг, 0,971 ммоль) в метаноле (4 мл). Реакционную смесь перемешивали на воздухе и после 1 часа, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-5% (7М аммиак в метаноле) в дихлорметане) и препаративной СФХ (способ BX) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*R*)-*S*-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде первого элюирующегося в СФХ изомера (i-амилозная колонка) и трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*S*)-*S*-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде второго

элюирующегося в СФХ изомера ((i-амилозная колонка). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[702] Первый элюирующий изомер: ЖХМС: 94%, ВУ=1,96 мин, $(M+H)^+$ =532 (способ A). СФХ: 94%, ВУ=2,81 мин, $(M+H)^+$ =532 (способ V).

[703] Второй элюирующий изомер: ЖХМС: 93%, ВУ=1,95 мин, $(M+H)^+$=532 (способ A). СФХ: 100%, ВУ=2,67 мин, $(M+H)^+$=532 (способ V).

[704] Синтез (R)-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(имино)(метил)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5547**).

[705] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 0,5 мл, 2,75 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*R*)-*S*-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (50 мг, 0,094 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл) и дихлорметана (0,5 мл). После перемешивания в течение 3 днех, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 3 мл) с получением (*R*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(имино)(метил)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5547**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[706] ЖХМС: 95%, ВУ=2,55 мин, $(M+H)^+$=432 (способ AK). СФХ: 95%, ВУ=3,92 мин, $(M+H)^+$=432 (способ W).

[707] Синтез (S)-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(имино)(метил)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5548**).

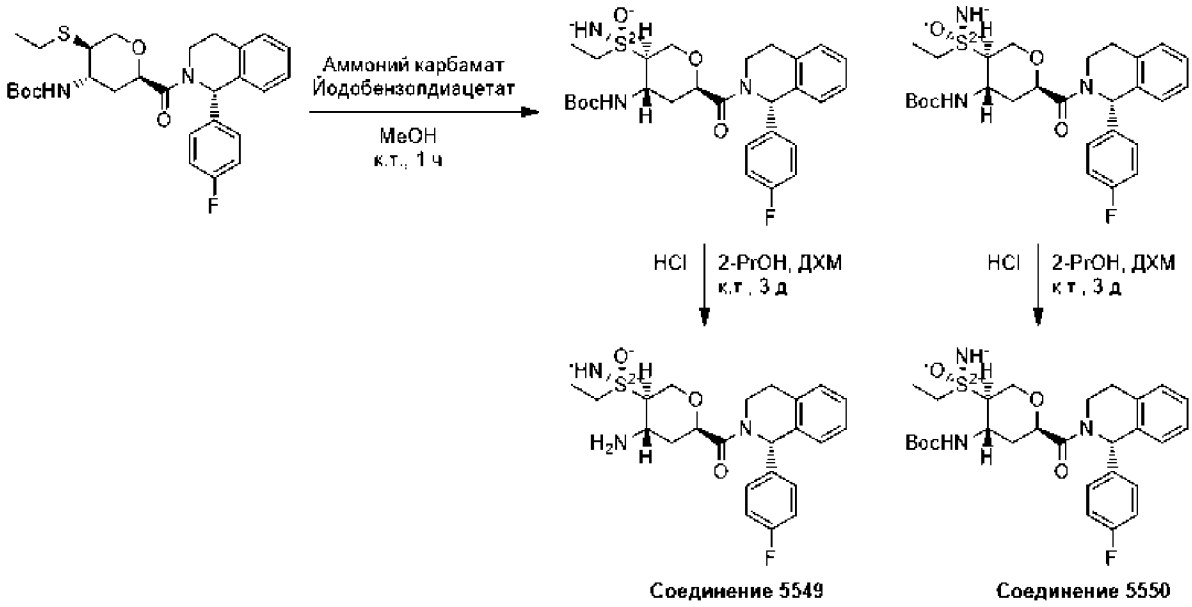
[708] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 0,5 мл, 2,75 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*S*)-*S*-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (40 мг, 0,075 ммоль) в 2-пропаноле (2 мл) и дихлорметана (0,5 мл). После перемешивания в течение 3 днех, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 3 мл) с получением (*S*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-

ил)(имино)(метил)-λ⁶-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5548**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[709] ЖХМС: 93%, ВУ=2,58 мин, $(M+H)^+$=432 (способ AK). СФХ: 99%, ВУ=4,43 мин, $(M+H)^+$=432 (способ W).

ПРИМЕР 141

[710] (*R*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(имино)(этил)-λ⁶-сульфанон (СОЕДИНЕНИЕ 5549) и (*S*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(имино)(этил)-λ⁶-сульфанон (СОЕДИНЕНИЕ 5550)



[711] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-((R)-этилсульфонимидоил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата и трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-((S)-этилсульфонимидоил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[712] Йодобензолдиацетат (668 мг, 2,073 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(этилтио)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (508 мг, 0,987 ммоль) (см. СОЕДИНЕНИЕ 5521, 508 мг, 0,987 ммоль) и карбамата аммония (116 мг, 1,481 ммоль) в метаноле (6 мл). Реакционную смесь перемешивали на воздухе и после 1 часа, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% (7М аммиак в метаноле) в дихлорметане) и препаративной СФХ (способ BY) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((*R*)-этилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде первого элюирующегося в СФХ изомера и трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((*S*)-этилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-

карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде второго элюирующегося в СФХ изомера. Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[713] Первый элюирующий изомер: ЖХМС: 98%, ВУ=1,68 мин, $(M+H)^+$=546 (способ P). СФХ: 99%, ВУ=4,99 мин, $(M+H)^+$ =546 (способ BZ).

[714] Второй элюирующий изомер: ЖХМС: 96%, ВУ=1,68 мин, $(M+H)^+$ =546 (способ A). СФХ: 95%, ВУ=5,34 мин, $(M+H)^+$ =546 (способ BZ).

[715] Синтез (R)-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(имино)(этил)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5549**).

[716] HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 1 мл, 5,5 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((*R*)-этилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (80 мг, 0,147 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл) и дихлорметана (1 мл). После перемешивания в течение ночи, другую порцию HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,5 мл, 2,75 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1,5 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 3 мл). Продукт все еще содержал некоторое количество исходного материала, и его повторно поддавали и очищали в соответствии с процедурой, описанной выше, чтобы получить (*R*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(имино)(этил)-λ^6-сульфанон (**СОЕДИНЕНИЕ 5549**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[717] ЖХМС: 97%, ВУ=2,61 мин, $(M+H)^+$=446 (способ AK). СФХ: 99%, ВУ=3,94 мин, $(M+H)^+$=446 (способ W).

[718] Синтез (S)-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(имино)(этил)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5550**).

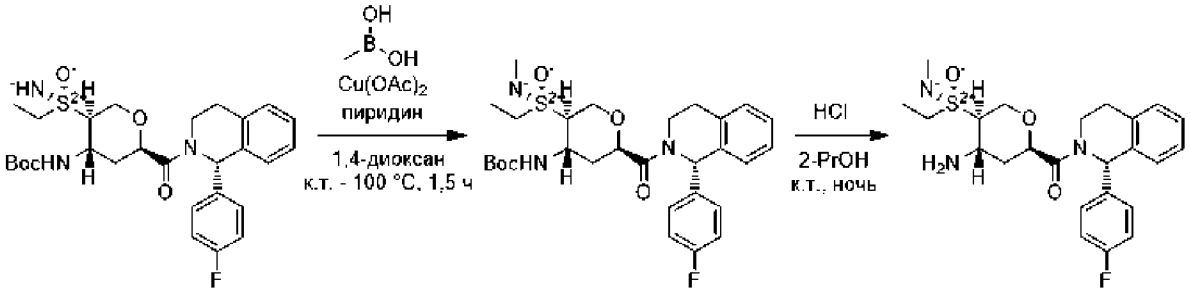
[719] HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 1 мл, 5,5 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((*S*)-этилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (80 мг, 0,147 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл) и дихлорметана (1 мл). После перемешивания в течение ночи, другую порцию HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,5 мл, 2,75 ммоль) добавляли и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали

метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 3 мл). Продукт все еще содержал некоторое количество исходного материала, и его повторно поддавали и очищали в соответствии с процедурой, описанной выше с получением (*S*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(имино)(этил)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5550**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[720] ЖХМС: 94%, ВУ=1,38 мин, (M+H)$^+$=446 (способ Q). СФХ: 96%, ВУ=4,37 мин, (M+H)$^+$=446 (способ W).

ПРИМЕР 142

[721] (*R*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этил)(метилимино)-□λ^6-сульфанон (СОЕДИНЕНИЕ 5551)



Соединение 5551

[722] Синтез трет-бутил трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((R)-N-метилэтилсульфонимидоил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[723] Молекулярные сита (4 Å) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((*R*)-этилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ **5549**, 58 мг, 0,106 ммоль), ацетат меди (II) (29,0 мг, 0,159 ммоль) и пиридин (0,021 мл, 0,255 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Реакционный сосуд закрывали и перемешивали в течение 5 минут. Затем метилборную кислоту (12,72 мг, 0,213 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут в атмосфере воздуха. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 100 °C. Через 1,5 часа, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (4 мл) и промывали водой (4 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии два раза (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) и (силикагель, 0-70% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*R*)-*N*-метилэтилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата. Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[724] ЖХМС: 99%, ВУ=1,97 мин, $(M+H)^+$=560 (способ A).

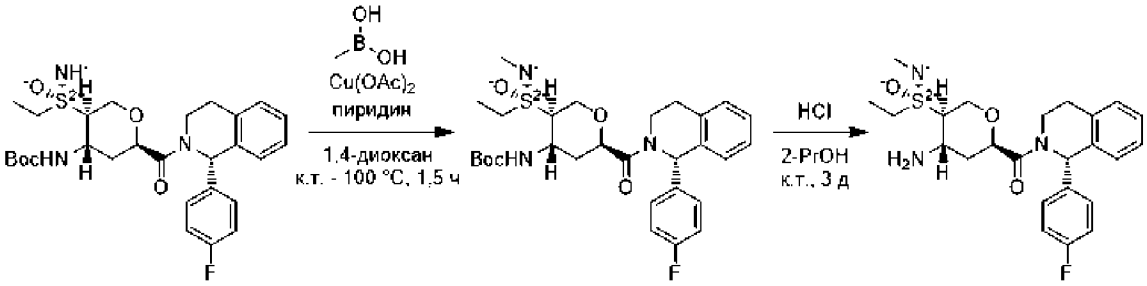
[725] Синтез (R)-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(этил)(метилимино)-□λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5551**).

[726] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 2 мл, 11,0 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*R*)-*N*-метилэтилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (50 мг, 0,089 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1,5 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 3 мл) с получением (*R*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этил)(метилимино)-□λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5551**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[727] ЖХМС: 97%, ВУ=1,48 мин, $(M+H)^+$=460 (способ P). СФХ: 99%, ВУ=4,17 мин, $(M+H)^+$=460 (способ AD).

ПРИМЕР 143

[728] (*S*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этил)(метилимино)-□λ^6-сульфанон (СОЕДИНЕНИЕ 5552)



Соединение 5552

[729] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((S)-N-метилэтилсульфонимидоил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[730] Молекулярные сита (4 Å) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((*S*)-этилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ **5550**, 68 мг, 0,125 ммоль), ацетат меди (II) (34,0 мг, 0,187 ммоль) и пиридин (0,024 мл, 0,299 ммоль) в 1,4-диоксане (1,2 мл). Реакционный сосуд закрывали и перемешивали в течение 5 минут. Затем метилборную кислоту (12,72 мг, 0,213 ммоль) добавляли и реакционную смесь

перемешивали в течение 5 минут в атмосфере воздуха. Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 100 °C. Через 1,5 часа, реакционная смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (10 мл) и промывали водой (5 мл). Органические слои пропускали через гидрофобную фритту и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии два раза (силикагель, 0-100% этилацетат в гептане) и (силикагель, 0-70% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*S*)-*N*-метилэтилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата. Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[731] ЖХМС: 97%, ВУ=1,96 мин, $(M+H)^+$=560 (способ A).

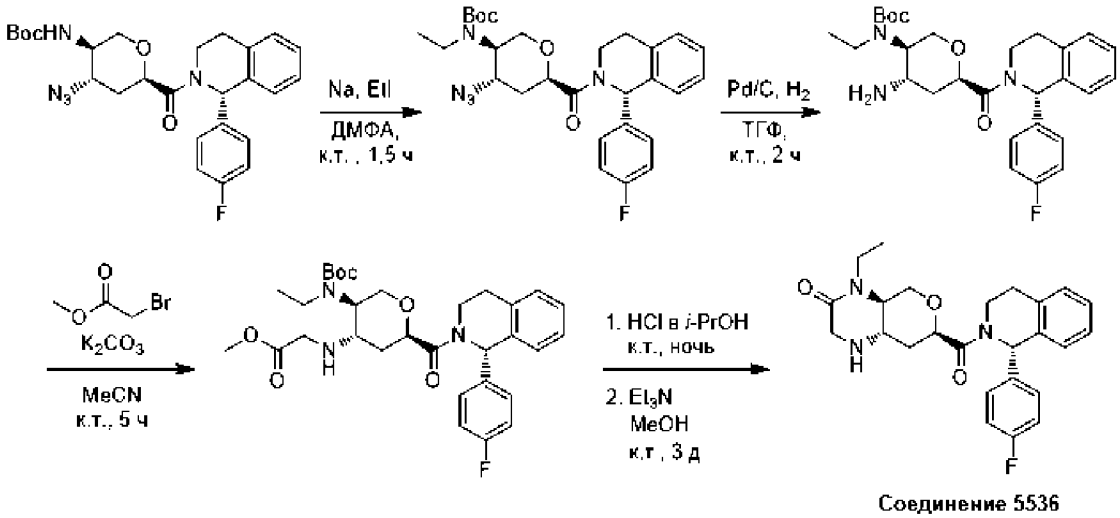
[732] Синтез (S)-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(этил)(метилимино)-□λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5552**).

[733] HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 1 мл, 5,5 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*S*)-*N*-метилэтилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (33 мг, 0,059 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). После перемешивания в течение 3 днех, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (2 мл) и наносили на колонку SCX-2 (1 г), и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением (*S*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этил)(метилимино)-□λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5552**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[734] ЖХМС: 98%, ВУ=1,09 мин, $(M+H)^+$=460 (способ P). СФХ: 95%, ВУ=4,36 мин, $(M+H)^+$=460 (способ AD).

ПРИМЕР 144

[735] (4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-этил-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-3(4*H*)-он (СОЕДИНЕНИЕ 5536)



Соединение 5536

[736] Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-азидо-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(этил)карбамата.

[737] В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% в минеральном масле, 21 мг, 0,525 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5532, 200 мг, 0,371 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (2 мл). После перемешивания в течение 10 минут, добавляли йодэтан (0,090 мл, 1,114 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1,5 часа. Затем смесь разбавляли водой и этилацетатом. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия два раза, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-40% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этил)карбамата после совместного испарения из дихлорметана.

[738] ЖХМС: 99%, ВУ=2,34 мин, $(M+H)^+$=524 (способ А).

[739] Синтез трет-бутил ((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(этил)карбамата.

[740] Раствор трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этил)карбамата (165 мг, 0,315 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 80 мг, 0,038 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение 2 часов, смесь фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этил)карбамата.

[741] ЖХМС: 97%, ВУ=1,79 мин, $(M+H)^+$=498 (способ А).

[742] Синтез метил ((2R,4S,5R)-5-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)глицината.

[743] Метилбромацетат (0,044 мл, 0,467 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этил)карбамата (155 мг, 0,311 ммоль) и карбоната калия (108 мг, 0,779 ммоль) в ацетонитриле (2,5 мл). После перемешивания в течение 5 часов, смесь разбавляли водой и дихлорметаном. Слои разделяли с помощью фазового разделительного фильтра и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-100% этилацетат в гептане) с получением метил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)глицината после совместного испарения из дихлорметана.

[744] ЖХМС: 99%, ВУ=1,86 мин, $(M+H)^+$=570 (способ A).

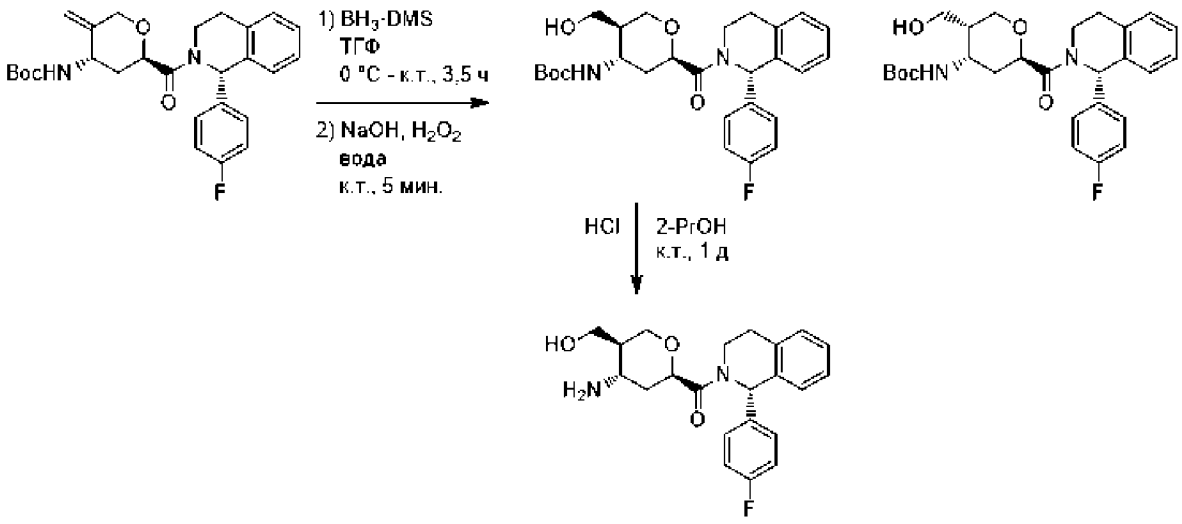
[745] Синтез (4aR,7R,8aS)-4-этил-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-3(4H)-она (**СОЕДИНЕНИЕ 5536**).

[746] HCl (6 M в 2-пропаноле, 1 мл, 6,00 ммоль) добавляли в раствор метил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((трет-бутоксикарбонил)(этил)амино)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)глицината (135 мг, 0,237 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, и смесь интенсивно перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли с помощью фазового разделителя и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (3 мл) и добавляли триэтиламин (0,066 мл, 0,474 ммоль). После 1 часа, добавляли другую порцию триэтиламина (0,033 мл, 0,237 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 3 дней. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 1-10% (7 M NH_3 в метаноле) в дихлорметане) с получением (4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-этил-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-3(4*H*)-она (**СОЕДИНЕНИЕ 5536**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[747] ЖХМС: 99%, ВУ=1,11 мин, $(M+H)^+$=438 (способ P).

ПРИМЕР 145

[748] ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5537)



Соединение 5537

[749] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата и трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[750] При 0°C в атмосфере N_2, боран-диметилсульфид комплекс (2 M в тетрагидрофуране, 0,134 мл, 0,268 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-метилентетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5518, 100 мг, 0,214 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 2,5 мл). После 75 минут, добавляли другую порцию боран-диметилсульфид комплекса (2 M в тетрагидрофуране, 0,134 мл, 0,268 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры. После 2 часов, медленно добавляли гидроксид натрия (1 M, 1,286 мл, 1,286 ммоль), а затем перекись водорода (30% водной, 0,219 мл, 2,143 ммоль). После 5 минут, смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту, выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) и препаративной СФХ (способ AT) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (12,6 мг) в виде первого элюирующегося в СФХ изомера и трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата в виде второго элюирующегося в СФХ изомера.

[751] Первый элюирующий в СФХ изомер: СФХ: RT=2,28 мин, $(M+H)^+$=485 (способ AU).

[752] Второй элюирующий в СФХ изомер: СФХ: RT=2,37 мин, $(M+H)^+$=485 (способ AU).

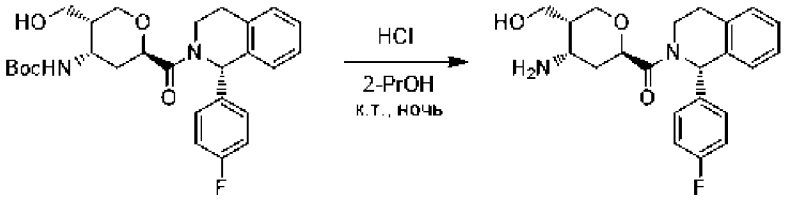
[753] Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5537**).

[754] HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,5 мл, 2,75 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (12,6 мг, 0,026 ммоль) в 2-пропаноле (1,0 мл). После 1 дня, смесь разделяли между дихлорметаном (15 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5537**).

[755] ЖХМС: 99%, ВУ=1,04 мин, $(M+H)^+$=385 (способ P). СФХ: 94%, ВУ=3,15 мин, $(M+H)^+$=385 (способ W).

ПРИМЕР 146

[756] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5538)



Соединение 5538

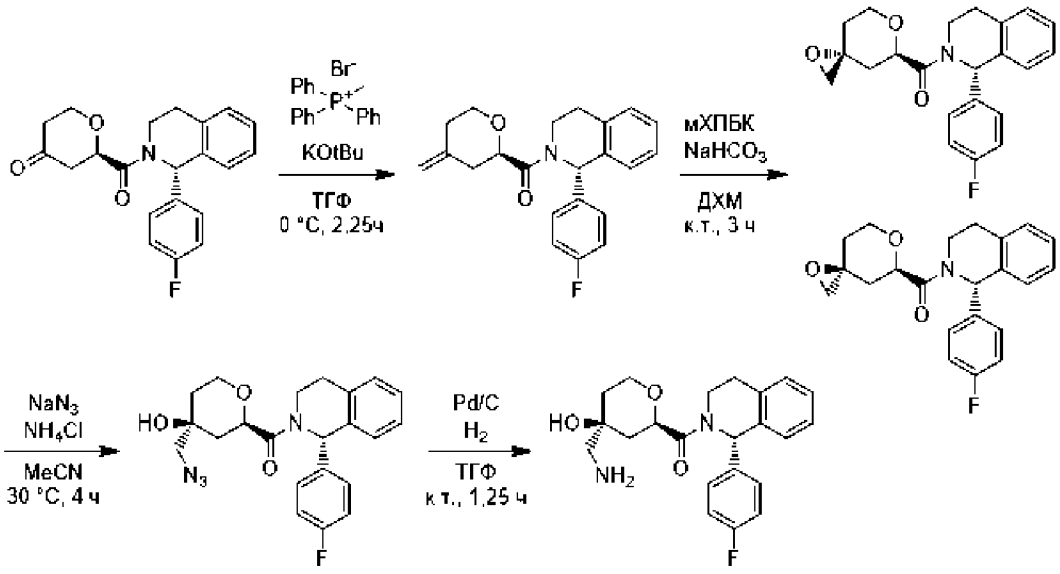
[757] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5538**).

[758] HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 0,5 мл, 2,75 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5537, 18,8 мг, 0,039 ммоль) в 2-пропаноле (1,0 мл). После 1 дня, смесь разделяли между дихлорметаном (15 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5538**).

[759] ЖХМС: 91%, ВУ=2,59 мин, $(M+H)^+$=385 (способ AK). СФХ: 93%, ВУ=3,63 мин, $(M+H)^+$=385 (способ W).

ПРИМЕР 147

[760] ((2*R*,4*R*)-4-(аминометил)-4-гидроситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5540)



Соединение 5540

[761] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-4-метилентетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона.

[762] При 0 °C, трет-бутоксид калия (1 М раствор в тетрагидрофуране, 0,445 мл, 0,445 ммоль) по каплям добавляли в течение 2 минут к суспензии метилтрифенилфосфония бромида (167,6 мг, 0,469 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 1,5 мл). После перемешивания в течение 30 минут, раствор (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-4*H*-пиран-4-она (см. СОЕДИНЕНИЕ 5080, 149,8 мг, 0,424 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 1,5 мл) по каплям добавляли в течение 2 минут. После 1,75 часа, реакционную смесь разделяли между смесью насыщенного водного раствора хлорида натрия (10 мл), воды (10 мл) и дихлорметана (15 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель: 5-50% этилацетат в гептане) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-4-метилентетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона.

[763] СФХ: 99%, ВУ=3,18 мин, $(M+H)^+$=352 (способ F).

[764] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3R,5R)-1,6-диоксаспиро[2,5]октан-5-ил)метанона и ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3S,5R)-1,6-диоксаспиро[2,5]октан-5-ил)метанона.

[765] Гидрокарбонат натрия (64,5 мг, 0,768 ммоль) и мета-хлорпербензойную кислоту (70% масс., 149,2 мг, 0,605 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-4-метилентетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (177 мг, 0,504 ммоль) в дихлорметане (5 мл). После перемешивания в течение 3 часов, смесь

разделяли между дихлорметаном (20 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель: 5-60% этилацетат в гептане) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,5*R*)-1,6-диоксаспиро[2,5]октан-5-ил)метанона в виде первого элюирующего изомера и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*S*,5*R*)-1,6-диоксаспиро[2,5]октан-5-ил)метанона в виде второго элюирующего изомера.

[766] Первый элюирующий изомер: СФХ: 98%, ВУ=2,03 мин, $(M+H)^+$=368 (способ V).

[767] Второй элюирующий изомер: СФХ: 96%, ВУ=2,52 мин, $(M+H)^+$=368 (способ V).

[768] Синтез ((2R)-4-(азидометил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[769] Уксусную кислоту (61 мкл) добавляли в раствор азида натрия (21,43 мг, 0,330 ммоль) в воде (106 мкл) и смесь добавляли во флакон с завинчивающейся крышкой, содержащий ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,5*R*)-1,6-диоксаспиро[2,5]октан-5-ил)метанон (28,5 мг, 0,066 ммоль). Флакон закрывали и нагревали до 30 °C. После 4 часов, реакционную смесь разделяли между смесью насыщенного водного раствора хлорида натрия и воды (2:1, 5 мл) и дихлорметана (10 мл). Органический слой разделяли, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (5 мл), пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 20-70% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*R*)-4-(азидометил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[770] ЖХМС: 97%, ВУ=1,96 мин, $(M+H)^+$=411 (способ A).

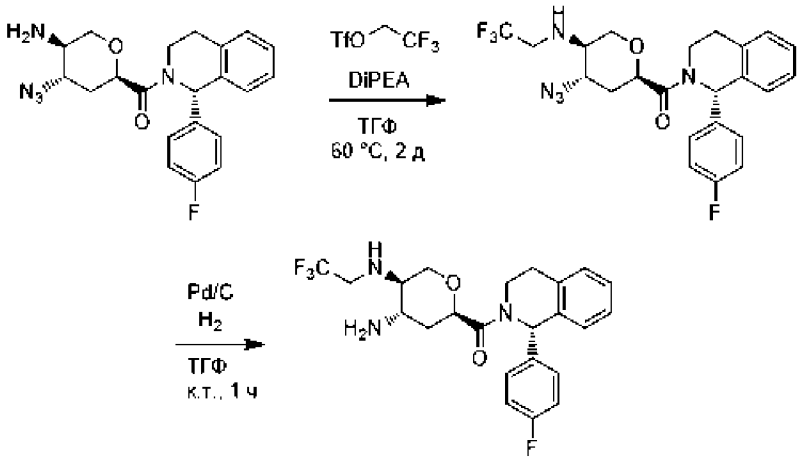
[771] Синтез ((2R,4R)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5540**).

[772] Раствор ((2*R*,4*R*)-4-(азидометил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона в тетрагидрофуране (2 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, 7,5 мг, 3,53 мкмоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение 1,25 часа, смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении и остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,4*R*)-4-(аминометил)-4-гидрокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5540**).

[773] ЖХМС: 94%, ВУ=1,01 мин, $(M+H)^+$=382 (способ P).

ПРИМЕР 148

[774] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (СОЕДИНЕНИЕ 5539)



Соединение 5539

[775] Синтез ((2R,4S,5R)-4-азидо-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[776] 2,2,2-Трифторэтил трифторметансульфонат (0,067 мл, 0,465 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-4-азидотетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5512, 92 мг, 0,233 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,122 мл, 0,698 ммоль) в тетрагидрофуране (2,5 мл) и смесь нагревали до 60 °C. После перемешивания в течение ночи, добавляли дополнительные порции 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфоната (0,034 мл, 0,233 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,061 мл, 0,349 ммоль), и продолжали перемешивание в течение ночи. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-40% этилацетат в гептане) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[777] ЖХМС: 100%, ВУ=2,21 мин, $(M+H)^+$=478 (способ А).

[778] Синтез ((2R,4S,5R)-4-амино-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5539**).

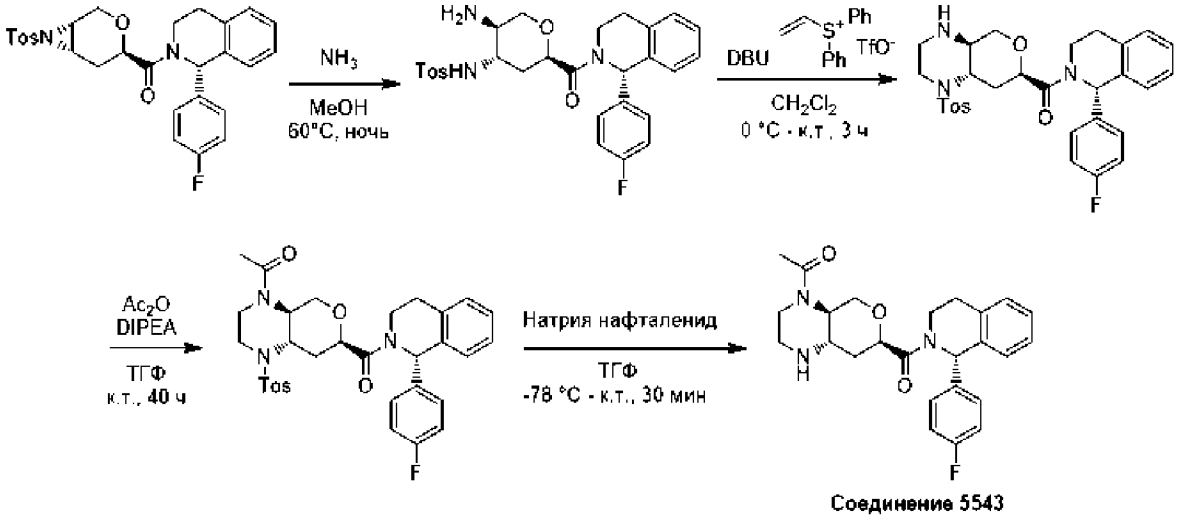
[779] Раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-азидо-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (95 мг, 0,199 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 60 мг, 0,028 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение 1 часа, смесь разбавляли этилацетатом и фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 20% А; t=17 мин 60% А; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% А;

детекция: 220 нм). Фракции продукта объединяли и подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и затем частично концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила. Водный остаток экстрагировали дихлорметаном (два раза). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-((2,2,2-трифторэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5539**).

[780] ЖХМС: 100%, ВУ=1,17 мин, $(M+H)^+$=452 (способ P).

ПРИМЕР 149

[781] 1-((4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)октагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)этан-1-он (СОЕДИНЕНИЕ 5543)



Соединение 5543

[782] Синтез N-((2R,4S,5R)-5-амино-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[783] Суспензию ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 1,50 г, 2,96 ммоль) в аммиаке в метаноле (7 М, 15 мл, 105 ммоль) нагревали в закрытом флаконе для микроволнового нагревания при 60°C в течение ночи. Затем реакционную смесь концентрировали досуха при пониженном давлении с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (1,584 г) в виде белого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки.

[784] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-1-тозилоктагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона.

[785] При 0°C в атмосфере азота, добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (0,905 мл, 6,05 ммоль), а затем по каплям этенилдифенилсульфоний трифторметансульфонат (1,370 мл, 3,78 ммоль) в суспензию *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-амино-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (1,584 г, 3,03 ммоль) в дихлорметане (сухой, 50 мл). После 10

минут, смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 3 часов. Затем реакционную смесь промывали водной HCl (1 М, 20 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-100% этилацетат в гептане) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона.

[786] ЖХМС: 97%, ВУ=1,79 мин, $(M+H)^+$=550 (способ А).

[787] Синтез 1-((4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-тозилоктагидро-4H-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)этан-1-она.

[788] Уксусный ангидрид (0,032 мл, 0,341 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (138 мг, 0,251 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,143 мл, 0,819 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 2,5 мл). После 40 часов, реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (7,5 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (7,5 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (7,5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (0-100% этилацетат в гептане) с получением 1-((4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-тозилоктагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)этан-1-она.

[789] ЖХМС: 99%, ВУ=2,26 мин, $(M+H)^+$=592 (способ А).

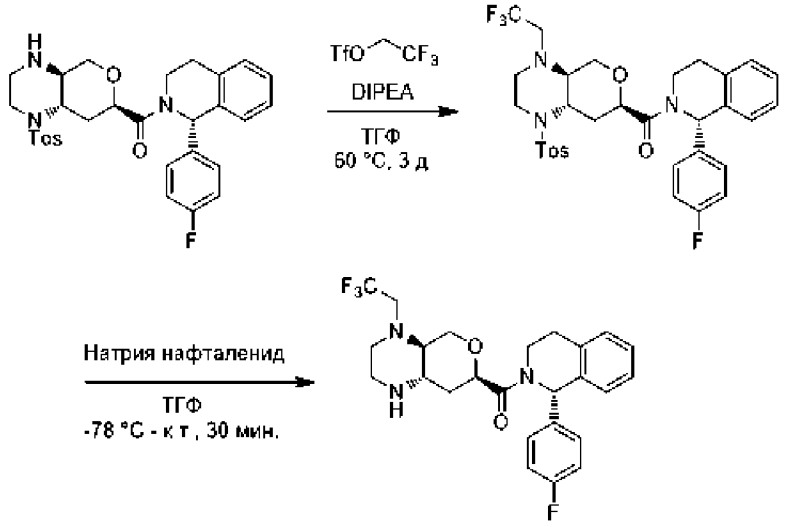
[790] Синтез 1-((4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)октагидро-4H-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)этан-1-она (**СОЕДИНЕНИЕ 5543**).

[791] В атмосфере аргона, кусочки натрия (90 мг, 3,90 ммоль) добавляли в раствор нафталина (500 мг, 3,90 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 8 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов пока весь натрий не растворится с получением раствора нафталинида натрия (0,5 М в тетрагидрофуране). При -78°C в атмосфере аргона, нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 0,735 мл, 0,367 ммоль) добавляли в раствор 1-((4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-тозилоктагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)этан-1-она (118 мг, 0,199 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 2,5 мл). После 15 минут, добавляли дополнительную порцию нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 0,423 мл, 0,211 ммоль). После 15 минут, реакционная смесь гасили добавлением метанола (0,4 мл) и хранили в морозильной камере в течение ночи. Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-7,5% (7М NH_3 в метаноле) в дихлорметане) и препаративной СФХ (способ ВА) с получением 1-((4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)октагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)этан-1-она (**СОЕДИНЕНИЕ 5543**) в виде первого элюирующего изомера на СФХ, после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[792] ЖХМС: 97%, ВУ=1,05 мин, $(M+H)^+$=438 (способ P). СФХ: 100%, ВУ=4,66 мин, $(M+H)^+$=438 (способ AD).

ПРИМЕР 150

[793] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанон (Соединение 5545)



Соединение 5545

[794] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-1-тозил-4-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона.

[795] *N, N*-диизопропилэтиламин (0,143 мл, 0,819 ммоль) и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат (0,059 мл, 0,409 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5462, 150 мг, 0,273 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 2,5 мл) и смесь нагревали до 60 °C. После 4 часов, добавляли дополнительное количество *N, N*-диизопропилэтиламина (0,143 мл, 0,819 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфоната (0,059 мл, 0,409 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 2 дней. Затем добавляли дополнительное количество 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфоната (0,059 мл, 0,409 ммоль). Через еще 1 день, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозил-4-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона.

[796] ЖХМС: 99%, ВУ=2,31 мин, $(M+H)^+$=632 (способ A).

[797] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-4-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**Соединение 5545**).

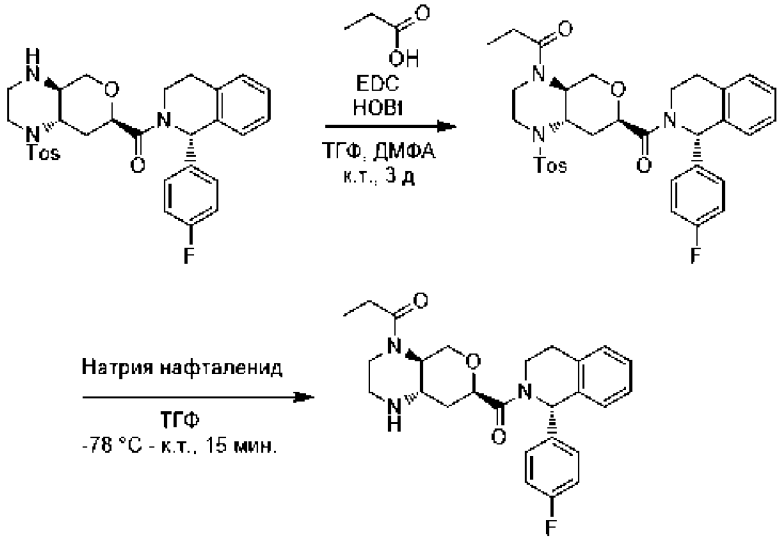
[798] В атмосфере аргона, кусочки натрия (90 мг, 3,90 ммоль) добавляли в раствор нафталина (500 мг, 3,90 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 8 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов пока весь натрий не растворится с получением раствора нафталинида

натрия (0,5 М в тетрагидрофуране). При -78°C в атмосфере аргона, нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 0,792 мл, 0,396 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозил-4-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (119 мг, 0,188 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 2,5 мл). После 15 минут, добавляли дополнительную порцию нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 0,396 мл, 0,198 ммоль). После 15 минут, реакционная смесь гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония (2,0 мл), разбавляли дихлорметаном (5 мл) и хранили в морозильной камере в течение 7 дней. Затем слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (5 мл). Объединенную органическую фазу пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-7,5% (7М NH_3 в метаноле) в дихлорметане) и препаративной СФХ (способ AN) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**Соединение 5545**) в виде первого элюирующего изомера на СФХ, после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[799] ЖХМС: 98%, ВУ=1,22 мин, $(M+H)^+$=478 (способ P). СФХ: 99%, ВУ=2,70 мин, $(M+H)^+$=478 (способ AD).

ПРИМЕР 151

[800] 1-((4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)октагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)пропан-1-он (Соединение 5544)



Соединение 5544

[801] Синтез 1-((4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-тозилоктагидро-4H-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)пропан-1-она.

[802] *N*-(3-диметиламинопропил)-*N*'-этилкарбодиимид гидрохлорид (65,4 мг, 0,341 ммоль) и 1-гидроксибензотриазолгидрат (4,18 мг, 0,027 ммоль) добавляли в раствор пропионовой кислоты (0,026 мл, 0,341 ммоль) и ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-

ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5462, 150 мг, 0,273 ммоль) в смеси тетрагидрофурана (сухой, 2,5 мл) и *N, N*-диметилформамида (сухой, 0,5 мл). После 2 дней, добавляли дополнительное количество пропионовой кислоты (10,2 мкл, 0,136 ммоль), а затем *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид гидрохлорид (26,2 мг, 0,136 ммоль) и 1-гидроксибензотриазолгидрат (4,18 мг, 0,027 ммоль), и перемешивание продолжали в течение 1 дня. Затем реакционную смесь разделяли между этилацетатом (25 мл) и воды (25 мл). Органический слой промывали полунасыщенным водным раствором хлорида натрия (3×10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-100% этилацетат в гептане) с получением 1-((4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-тозилоктагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)пропан-1-она.

[803] ЖХМС: 99%, ВУ=2,17 мин, $(M+H)^+$=606 (способ А).

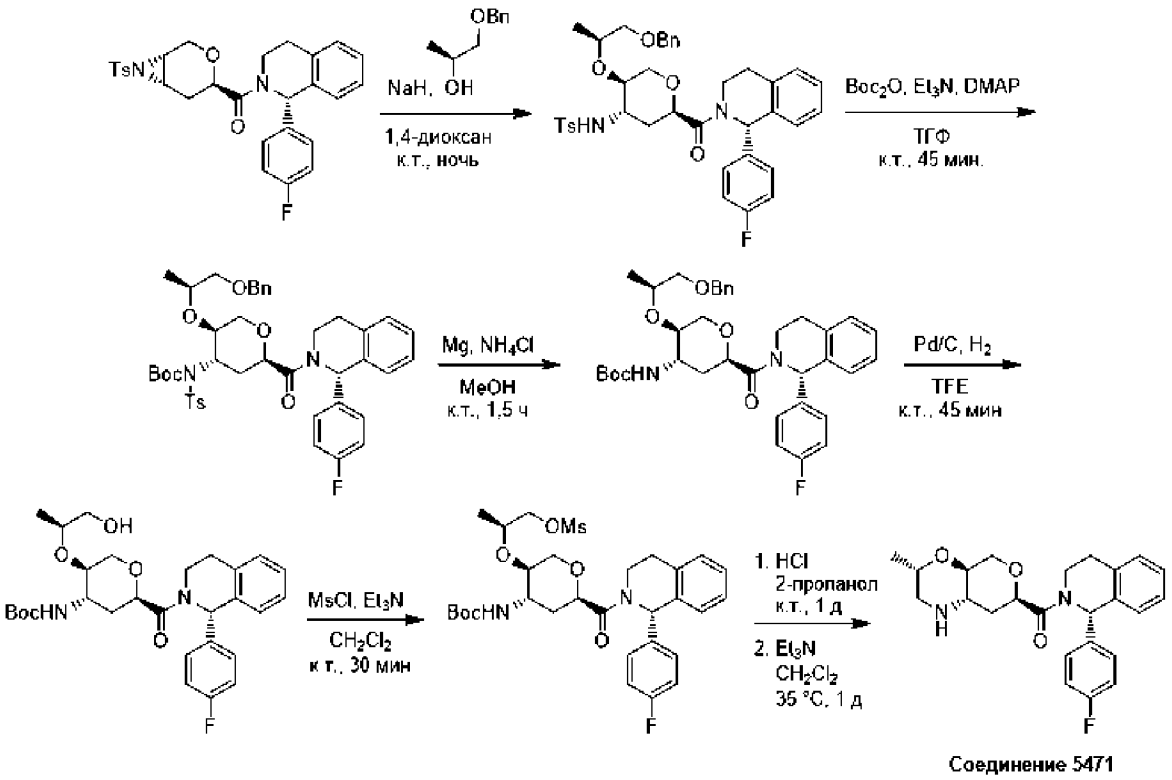
[804] Синтез 1-((4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)октагидро-4H-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)пропан-1-она (**Соединение 5544**).

[805] В атмосфере аргона, кусочки натрия (90 мг, 3,90 ммоль) добавляли в раствор нафталина (500 мг, 3,90 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 8 мл). Смесь перемешивали в течение 2 часов пока весь натрий не растворится с получением раствора нафталинида натрия (0,5 М в тетрагидрофуране). При -78°С в атмосфере аргона, нафталинид натрия (0,5М в тетрагидрофуране, 1,783 мл, 0,891 ммоль) добавляли в раствор 1-((4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1-тозилоктагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)пропан-1-она (125 мг, 0,206 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 2,5 мл). После 15 минут, реакционную смесь гасили добавлением метанола (0,4 мл) и хранили в морозильной камере в течение выходных. Затем смесь концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-6% (7М NH_3 в метаноле) в дихлорметане) и препаративной СФХ (способ ВА) с получением 1-((4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)октагидро-4*H*-пирано[3,4-b]пиразин-4-ил)пропан-1-она (**Соединение 5544**) в виде первого элюирующего изомера на СФХ, после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[806] ЖХМС: 97%, ВУ=1,11 мин, $(M+H)^+$=452 (способ Р). СФХ: 99%, ВУ=4,55 мин, $(M+H)^+$=452 (способ AD).

ПРИМЕР 152

[807] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*S*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-метилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанон (Соединение 5471)



[808] Синтез N-((2R,4S,5R)-5-(((S)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[809] В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 35,5 мг, 0,888 ммоль) добавляли в суспензию ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 300 мг, 0,592 ммоль) и (*S*)-(-)-1-бензилокси-2-пропанола (492 мг, 2,96 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (2 х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-65% этилацетат в гептане) с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[810] ЖХМС: 90%, ВУ=2,25 мин, $(M+H)^+$=673 (способ А).

[811] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(((S)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[812] Триэтиламин (0,073 мл, 0,526 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (0,115 мг, 0,526 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (каталитическое количество) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-

метилбензолсульфонамида (177 мг, 0,263 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 5 мл). После 45 минут, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-40% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[813] ЖХМС: 95%, ВУ=2,44 мин, $(M+H)^+$=773 (способ А).

[814] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(((S)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[815] Хлорида аммония (118 мг, 2,20 ммоль) и магний (267 мг, 11,00 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата (170 мг, 0,220 ммоль) в метаноле (5 мл). После 1,5 часов, смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (15 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Затем смесь экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[816] ЖХМС: 95%, ВУ=2,27 мин, $(M+Na)^+$=619 (способ А).

[817] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((S)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[818] Раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-1-(бензилокси)пропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (102 мг, 0,165 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (3 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 50 мг, 0,023 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение 45 минут, смесь фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*S*)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[819] ЖХМС: 93%, ВУ=2,02 мин, $(M+H)^+$=529 (способ А).

[820] Синтез (S)-2-(((3R,4S,6R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)пропил метансульфоната.

[821] Триэтиламин (0,051 мл, 0,369 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,019 мл, 0,246 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*R*)-1-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-

пиран-4-ил)карбамата (65 мг, 0,123 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Через 30 минут, смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли с помощью фазового разделительного фильтра и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением (*S*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)пропил метансульфоната.

[822] ЖХМС: 95%, ВУ=2,10 мин, $(M+H)^+$=607 (способ A).

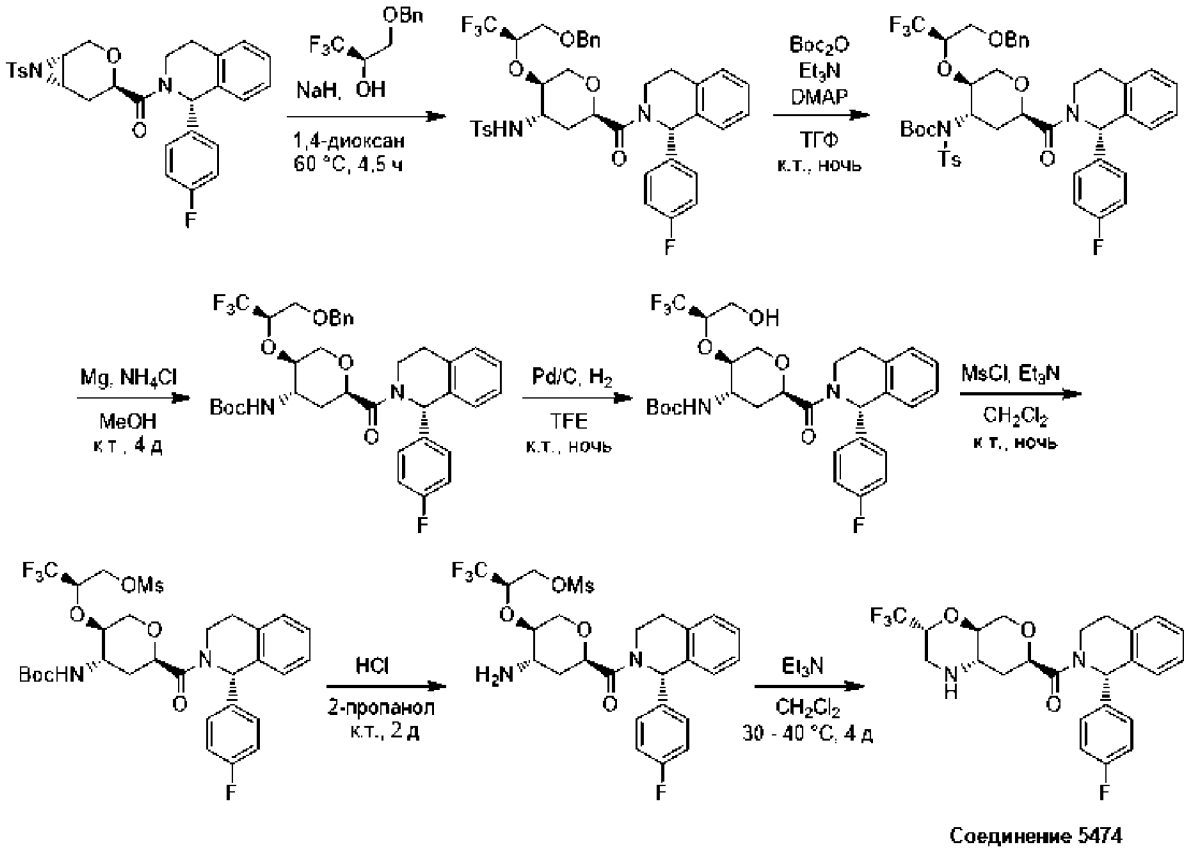
[823] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3S,4aR,7R,8aS)-3-метилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**Соединение 5471**).

[824] HCl (5-6 M в 2-пропаноле, 2 мл, 11,0 ммоль) добавляли в раствор (*S*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)пропил метансульфоната (65 мг, 0,107 ммоль) в 2-пропаноле (7 мл). После перемешивания в течение 1 дня, смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и дихлорметаном (25 мл), и интенсивно перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (25 мл). Объединенные органические слои выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане и добавляли триэтиламин (0,045 мл, 0,321 ммоль). После перемешивания в течение ночи, смесь нагревали до 35°C и перемешивали в течение 1 дня. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (1 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 M). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной СФХ (способ S) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*S*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-метилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**Соединение 5471**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл).

[825] ЖХМС: 96%, ВУ=1,12 мин, $(M+H)^+$=411 (способ P). СФХ: 95%, ВУ=3,39 мин, $(M+H)^+$=411 (способ G).

ПРИМЕР 153

[826] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-(трифторметил)октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанон (Соединение 5474)



Соединение 5474

[827] Синтез N-((2R,4S,5R)-5-(((R)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[828] В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 59,2 мг, 1,480 ммоль) добавляли в суспензию ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 500 мг, 0,987 ммоль) и (*R*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (652 мг, 2,96 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл), и смесь нагревали до 60 °C. После перемешивания в течение 4,5 часов, смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и водой (несколько мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-40% этилацетат в гептане) с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[829] ЖХМС: 93%, ВУ=2,33 мин, $(M+H)^+$=727 (способ А).

[830] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(((R)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[831] Триэтиламин (0,182 мл, 1,307 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (0,285 мг, 1,307 ммоль)), и 4-диметиламинопиридин (7,98 мг, 0,065 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-

фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (475 мг, 0,654 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 8 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[832] ЖХМС: 97%, ВУ=2,48 мин, $(M+H)^+$=827 (способ А).

[833] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(((R)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[834] Хлорида аммония (312 мг, 5,84 ммоль) и магний (709 мг, 29,2 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата (482,5 мг, 0,583 ммоль) в метаноле (17 мл). После перемешивания в течение ночи, добавляли дополнительное количество магния (126 мг, 5,20 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 4 часов. После этого, смесь хранили в морозильной камере в течение выходных. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл), перемешивали в течение 10 минут и экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата, который использовали без дополнительной очистки.

[835] ЖХМС: 90%, ВУ=2,35 мин, $(M+H)^+$=673 (способ А).

[836] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((R)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[837] Раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (156 мг, 0,232 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (3,5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 61,7 мг, 0,029 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, смесь фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*R*)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (131 мг) в виде бесцветного масла.

[838] ЖХМС: 84%, ВУ=2,14 мин, $(M+H)^+$=583 (способ А).

[839] Синтез (R)-2-(((3R,4S,6R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)-3,3,3-трифторпропил метансульфоната.

[840] Триэтиламин (0,094 мл, 0,674 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,035 мл, 0,449 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*R*)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (131 мг, 0,225 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл). После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-60% этилацетат в гептане) с получением (*R*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)-3,3,3-трифторпропил метансульфоната.

[841] ЖХМС: 87%, ВУ=2,19 мин, $(M+H)^+$=661 (способ А).

[842] Синтез (R)-2-(((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)-3,3,3-трифторпропил метансульфоната.

[843] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 1 мл, 5,5 ммоль) добавляли в раствор (*R*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)-3,3,3-трифторпропил метансульфоната (111 мг, 0,168 ммоль) в 2-пропаноле (8 мл). После перемешивания в течение ночи, добавляли дополнительное количество HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 1 мл, 5,5 ммоль) и продолжали перемешивание в течение ночи. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и дихлорметаном (30 мл), и энергично перемешивали в течение 30 минут. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного (*R*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)-3,3,3-трифторпропил метансульфоната (101 мг) в виде бесцветного стекловидного твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

[844] ЖХМС: 80%, ВУ=1,67 мин, $(M+H)^+$=561 и 15%, ВУ=1,72 мин, $(M+H)^+$=465 (продукт из следующей стадии) (способ А).

[845] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3R,4aR,7R,8aS)-3-(трифторметил)октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**Соединение 5474**).

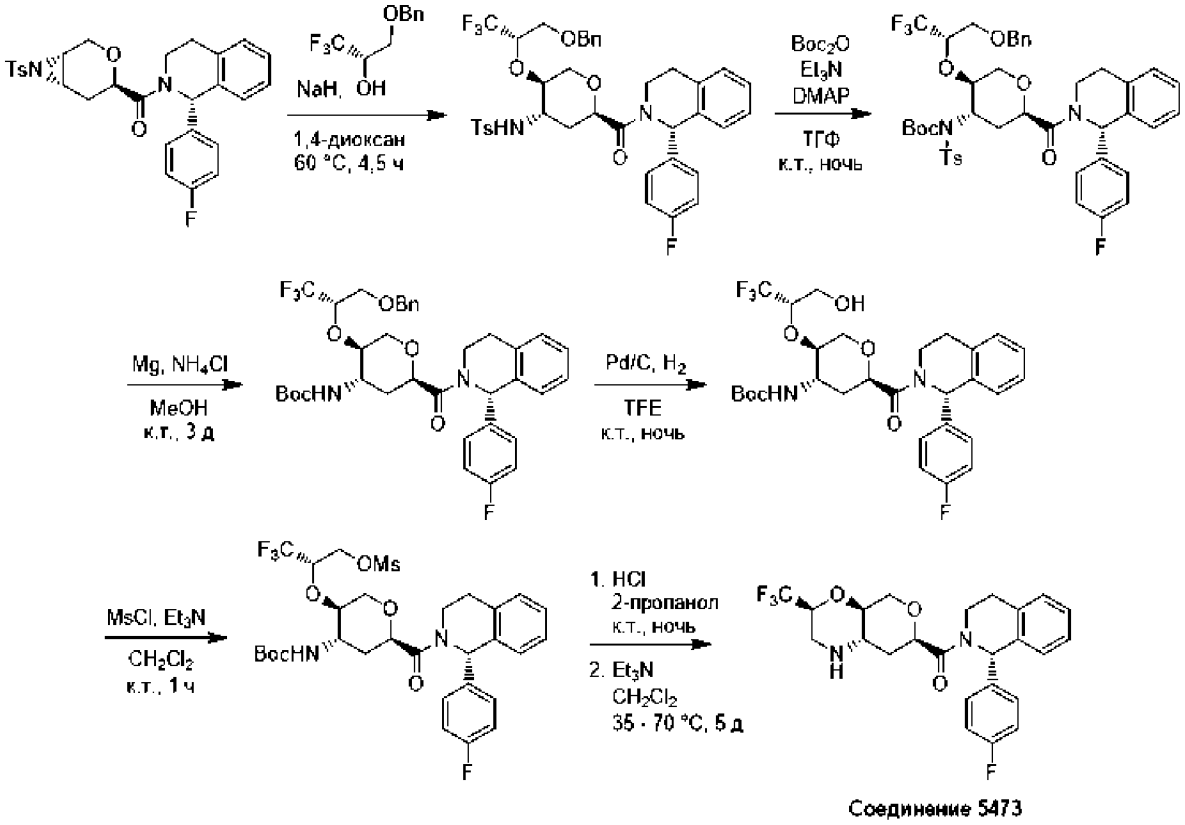
[846] Триэтиламин (0,099 мл, 0,714 ммоль) добавляли в раствор неочищенного (*R*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)-3,3,3-трифторпропил метансульфоната (101 мг, 0,168 ммоль) в дихлорметане (4 мл) и смесь нагревали до 40 °C. После 8 часов, добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,248 мл, 1,784 ммоль) и продолжали перемешивание при 30°C в течение выходных. Затем смесь концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-2,5% метанол в дихлорметане). Продукт растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-(трифторметил)октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**Соединение 5474**).

[847] ЖХМС: 99%, ВУ=1,23 мин, $(M+H)^+$=465 (способ Р).

ПРИМЕР 154

[848] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*S*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-(трифторметил)октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанон (Соединение 5473)



[849] Синтез N-((2R,4S,5R)-5-(((S)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[850] В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 59,2 мг, 1,480 ммоль) добавляли в суспензию ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 500 мг, 0,987 ммоль) и (*S*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ола (652 мг, 2,96 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и смесь нагревали до 60 °C. После перемешивания в течение 4,5 часов, смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (35 мл) и водой (10 мл), и экстрагировали этилацетатом (35+20

мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-45% этилацетат в гептане) с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[851] ЖХМС: 89%, ВУ=2,49 мин, $(M+H)^+$=727 (способ А).

[852] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(((S)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[853] Триэтиламин (0,163 мл, 1,170 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (0,255 мг, 1,170 ммоль)) и 4-диметиламинопиридин (7,15 мг, 0,059 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (425 мг, 0,585 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 8 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[854] ЖХМС: 89%, ВУ=2,49 мин, $(M+H)^+$=827 (способ А).

[855] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(((S)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[856] Хлорид аммония (310 мг, 5,79 ммоль) и магний (704 мг, 29,0 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата (480 мг, 0,579 ммоль) в метаноле (15 мл). После перемешивания в течение 4 часов, добавляли дополнительное количество магния (352 мг, 14,5 ммоль) и продолжали перемешивание в течение выходных. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl (40 мл), перемешивали в течение 10 минут и экстрагировали дихлорметаном (2×40 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[857] ЖХМС: 84%, ВУ=2,36 мин, $(M+H)^+$=673 (способ А).

[858] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((S)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[859] Раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*S*)-3-(бензилокси)-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (319 мг, 0,474 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (7,5 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 126 мг, 0,059 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, смесь фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*S*)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (73 мг) в виде белого твердого вещества.

[860] ЖХМС: 62%, ВУ=2,17 мин, $(M+H)^+$=583 (способ А).

[861] Синтез (S)-2-(((3R,4S,6R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)-3,3,3-трифторпропил метансульфоната.

[862] Триэтиламин (0,052 мл, 0,376 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,020 мл, 0,251 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*S*)-1,1,1-трифтор-3-гидроксипропан-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (73 мг, 0,125 ммоль) в дихлорметане (3 мл). После перемешивания в течение 1 часа, смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (4 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Слои разделяли с помощью фазового разделительного фильтра и органический фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-60% этилацетат в гептане) с получением (*S*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)-3,3,3-трифторпропил метансульфоната. ЖХМС: 91%, ВУ=2,21 мин, $(M+H)^+$=661 (способ А).

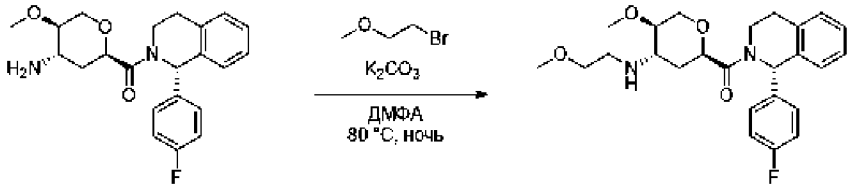
[863] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3S,4aR,7R,8aS)-3-(трифторметил)октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**Соединение 5473**).

[864] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 0,5 мл, 2,75 ммоль) добавляли в раствор (*S*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)-3,3,3-трифторпропил метансульфоната (45 мг, 0,068 ммоль) в 2-пропаноле (1 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дихлорметаном, и интенсивно перемешивали в течение 15 минут. Органическую фазу пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. В реакционном флаконе с крышкой, остаток растворяли в дихлорметане, добавляли триэтиламин (0,020 мл, 0,143 ммоль) и смесь нагревали до 35 °C. После 2 дней, добавляли дополнительное количество триэтиламина (0,10 мл, 0,717 ммоль) и продолжали

перемешивание при 70°C в течение 3 часов и при 55°C в течение выходных. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм). Объединенные фракции продукта подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Водный остаток экстрагировали дихлорметаном (два раза). Объединенные экстракты пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*S*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-(трифторметил)октагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**Соединение 5473**). ЖХМС: 99%, ВУ=1,27 мин, $(M+H)^+$=465 (способ P).

ПРИМЕР 155

[865] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*R*)-5-метокси-4-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанон (Соединение 5569)



Соединение 5077 Соединение 5569

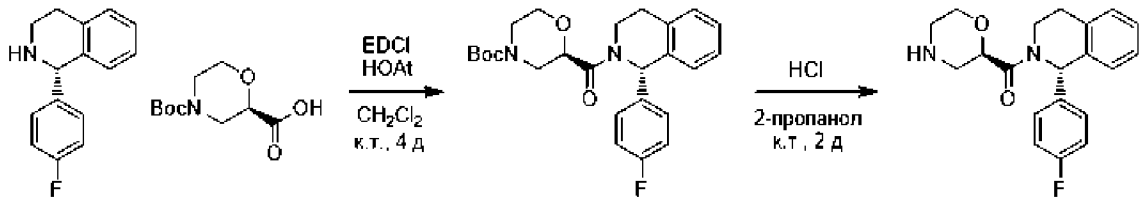
[866] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((2R,4S,5R)-5-метокси-4-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5569**).

[867] В атмосфере аргона, карбонат калия (575 мг, 4,16 ммоль) и 2-бромэтилметиловый эфир (0,198 мл, 2,081 ммоль) добавляли в раствор ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5077, 400 мг, 1,040 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (сухой, 8 мл) и смесь нагревали при 80 °C. После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли этилацетатом (30 мл) и водой (15 мл). Водный слой разделяли и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (2×20 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток 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; детекция: 215 нм) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((2*R*,4*S*,5*R*)-5-метокси-4-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)метанона (**Соединение 5569**) после лиофилизации из смеси ацетонитрила и воды (1:1).

[868] ЖХМС: 98%, ВУ=1,66 мин, $(M+H)^+$=443 (способ P).

ПРИМЕР 156

[869] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-морфолин-2-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5405)



Соединение 5405

[870] Синтез трет-бутил (R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-4-карбоксилата.

[871] *N*-(3-Диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид гидрохлорид (139 мг, 0,726 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (8,98 мг, 0,066 ммоль) добавляли в раствор (*R*)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-карбоновой кислоты (168 мг, 0,726 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (150 мг, 0,660 ммоль) в дихлорметане (5 мл). После перемешивания в течение 4 дней, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-4-карбоксилата.

[872] ЖХМС: 99%, ВУ=2,17 мин, $(M+Na)^+$=463 (способ А).

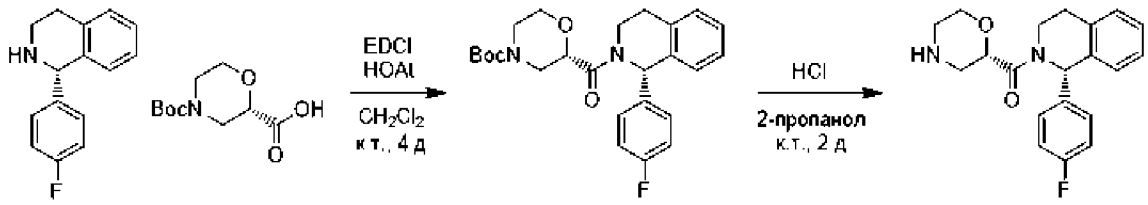
[873] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-морфолин-2-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5405**).

[874] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 1,667 мл, 9,17 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-4-карбоксилата (255 мг, 0,579 ммоль) в 2-пропаноле (5 мл). После перемешивали в течение 2 дней, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл) и дихлорметана, и перемешивали в течение 15 минут. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-морфолин-2-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5405**).

[875] ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин, $(M+H)^+$=341 (способ Р).

ПРИМЕР 157

[876] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-морфолин-2-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5406)



Соединение 5406

[877] Синтез трет-бутил (S)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-4-карбоксилата.

[878] *N*-(3-Диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид гидрохлорид (139 мг, 0,726 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (8,98 мг, 0,066 ммоль) добавляли в раствор (*S*)-4-(трет-бутоксикарбонил)морфолин-2-карбоновой кислоты (168 мг, 0,726 ммоль) и (*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина (150 мг, 0,660 ммоль) в дихлорметане (5 мл). После перемешивания в течение 4 дней, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил (*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-4-карбоксилата.

[879] ЖХМС: 99%, ВУ=2,15 мин, $(M+Na)^+$=463 (способ А).

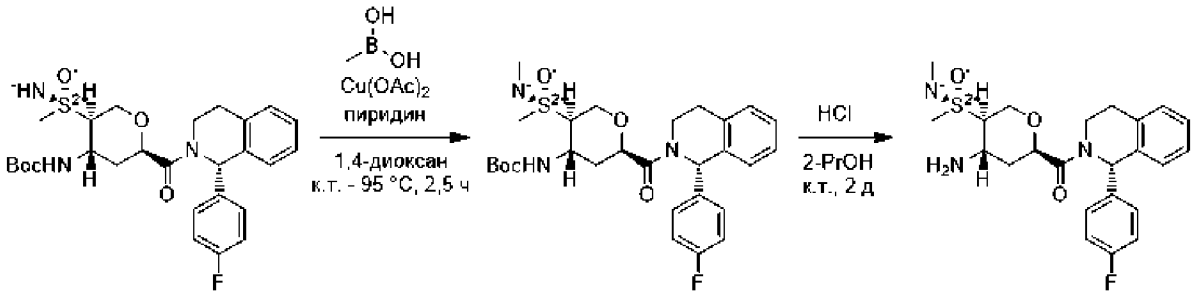
[880] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((S)-морфолин-2-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5406**).

[881] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 1,667 мл, 9,17 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (*S*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)морфолин-4-карбоксилата (260 мг, 0,590 ммоль) в 2-пропаноле (5 мл). После перемешивали в течение 2 дней, реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (15 мл) и дихлорметана, и перемешивали в течение 15 минут. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом до нейтральной реакции. Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-морфолин-2-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5406**).

[882] ЖХМС: 99%, ВУ=1,03 мин, $(M+H)^+$=341 (способ Р).

ПРИМЕР 158

[883] *(S)*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(метил)(метилимино)-λ^6-сульфанон (СОЕДИНЕНИЕ 5555)



Соединение 5555

[884] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-((S)-N, S-диметилсульфонимидоил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[885] Пиридин (0,025 мл, 0,311 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*S*)-*S*-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5547, 69 мг, 0,130 ммоль), ацетата меди (II) (39,6 мг, 0,218 ммоль) и молекулярных сит (4 Å, 100 мг) в 1,4-диоксане (сухой, 2 мл). Реакционный сосуд закрывали и перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли метилборную кислоту (15,5 мг, 0,260 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 95 °C. После 2,5 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (10 мл) и фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((*S*)-*N*, *S*-диметилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата. Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[886] ЖХМС: 97%, ВУ=1,91 мин, $(M+H)^+$=546 (способ A).

[887] Синтез (R)-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(метил)(метилимино)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5555**).

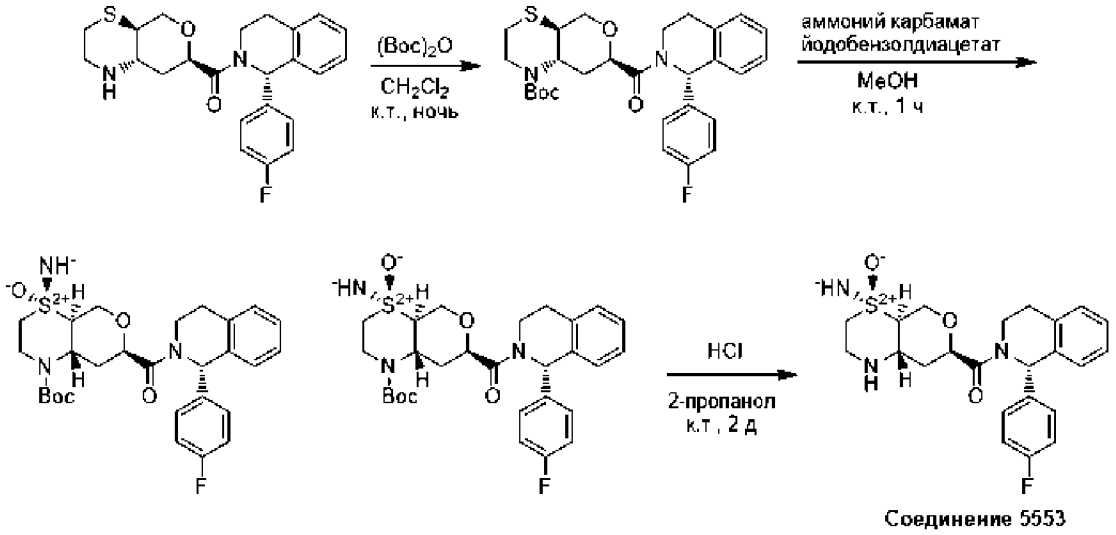
[888] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 1,0 мл, 5,0 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((*S*)-*N*, *S*-диметилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (47 мг, 0,086 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл). После 2 дней, реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и 2-пропанол удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 5% A; t=16 мин 40% A; t=17 мин 100%; t=22 мин 100% A; детекция: 210 нм). Объединенные фракции продукта подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток

фильтровали через 0,25 мкм нейлоновый фильтр и лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением (*R*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(метил)(метилимино)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5555**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[889] ЖХМС: 98%, ВУ=1,06 мин, (M+H)$^+$=446 (способ P).

ПРИМЕР 159

[890] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-имино-4-оксидооктагидро-2*H*-4λ^4-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5553)



[891] Синтез трет-бутил (4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-1(5H)-карбоксилата.

[892] Ди-трет-бутил дикарбонат (135 мг, 0,619 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-октагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона (184 мг, 0,446 ммоль) в дихлорметане (5 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в минимальном количестве толуола и очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-40% этилацетат в гептане) с получением Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали с получением трет-бутил (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-1(5*H*)-карбоксилата.

[893] ЖХМС: 99%, ВУ=2,29 мин, (M+Na)$^+$=535 (способ A).

[894] Синтез трет-бутил (4S,4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-иминогексагидро-2H-4λ^4-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-1(5H)-карбоксилат 4-оксида и трет-бутил (4R,4aR,7R,8aS)-7-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-иминогексагидро-2H-4λ^4-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-1(5H)-карбоксилат 4-оксида.

[895] Йодобензолдиацетат (267 мг, 0,827 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)гексагидропирано[3,4-b][1,4]тиазин-1(5*H*)-карбоксилата (202 мг, 0,394 ммоль) и карбамата аммония (46,1 мг, 0,591 ммоль) в метаноле (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали на воздухе и после 1 часа, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток дважды очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% (7М аммиак в метаноле) в дихлорметане) и (силикагель, 25-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил (4*S*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-иминогексагидро-2*H*-4λ^4-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-1(5*H*)-карбоксилат 4-оксида в виде первого элюирующего изомера из второй колонки и трет-бутил (4*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-иминогексагидро-2*H*-4λ^4-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-1(5*H*)-карбоксилат 4-оксида в виде второго элюирующего изомера из второй колонки. Стереохимию стереоцентров сульфоксимина присваивали произвольно.

[896] Первый элюирующий изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,03 мин, $(M+H)^+$=544 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=4,94 мин, $(M+H)^+$=544 (способ AZ).

[897] Второй элюирующий изомер: ЖХМС: 99%, ВУ=2,03 мин, $(M+H)^+$=544 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=3,93 мин, $(M+H)^+$=544 (способ AZ).

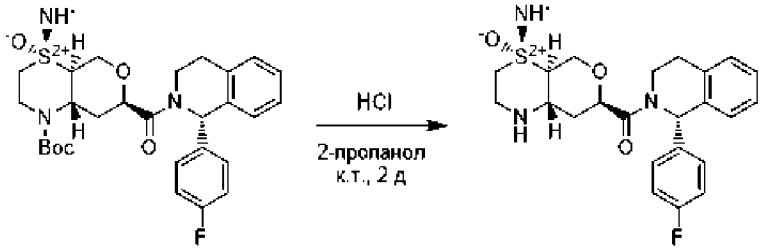
[898] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4R,4aR,7R,8aS)-4-имино-4-оксидооктагидро-2H-4λ^4-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5553**).

[899] HCl (5 М в 2-пропаноле, 1,5 мл, 7,50 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил (4*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-иминогексагидро-2*H*-4λ^4-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-1(5*H*)-карбоксилат 4-оксида (64 мг, 0,118 ммоль) в 2-пропаноле (6 мл). После 2 дней, реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и 2-пропанол удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% A; t=1 мин 5% A; t=3 мин 15% A; t=18 мин 40% A; t=19 мин 100%; t=24 мин 100% A; детекция: 220 нм). Объединенные фракции продукта подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-имино-4-оксидооктагидро-2*H*-4λ^4-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5553**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[900] ЖХМС: 98%, ВУ=2,67 мин, $(M+H)^+$=444 (способ AK). СФХ: 100%, ВУ=3,51 мин, $(M+H)^+$=444 (способ AS).

ПРИМЕР 160

[901] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4*S*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-имино-4-оксидооктагидро-2*H*-4λ⁴-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5554)



Соединение 5554

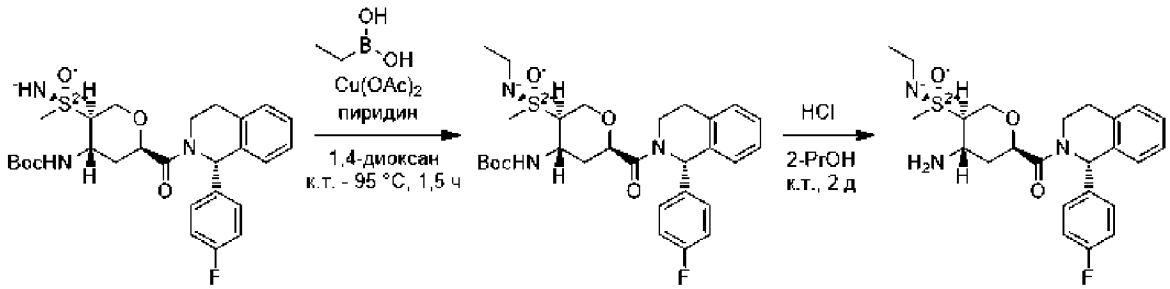
[902] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4S,4aR,7R,8aS)-4-имино-4-оксидооктагидро-2H-4λ⁴-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5554**).

[903] HCl (5 М в 2-пропаноле, 2,5 мл, 12,50 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил (4*S*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-7-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-4-иминогексагидро-2*H*-4λ⁴-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-1(5*H*)-карбоксилат 4-оксида (64 мг, 0,118 ммоль) в 2-пропаноле (10 мл). После 2 дней, реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и 2-пропанол удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4*S*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-имино-4-оксидооктагидро-2*H*-4λ⁴-пирано[3,4-b][1,4]тиазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5554**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[904] ЖХМС: 99%, ВУ=2,67 мин, $(M+H)^+$=444 (способ AK). СФХ: 99%, ВУ=3,15 мин, $(M+H)^+$=444 (способ AS).

ПРИМЕР 161

[905] *(S)*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этилимино)(метил)-λ⁶-сульфанон (СОЕДИНЕНИЕ 5557)



Соединение 5557

[906] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-((S)-N, S-диметилсульфонимидоил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[907] Пиридин (0,157 мл, 1,947 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*S*)-*S*-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5547, 69 мг, 0,130 ммоль), ацетата меди (II) (40,1 мг, 0,221 ммоль) и молекулярных сит (4 Å, 100 мг) в 1,4-диоксане (сухой, 2 мл). Реакционный сосуд закрывали и перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли этилборную кислоту (125 мг, 1,687 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 95 °C. После 1,5 часа, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (10 мл) и фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 40-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5R)-5-((*S*)-*N*-этил-*S*-метилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата после совместного испарения из метил-трет-бутилового эфира и пентана. Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[908] ЖХМС: 99%, ВУ=1,94 мин, $(M+H)^+$=560 (способ A).

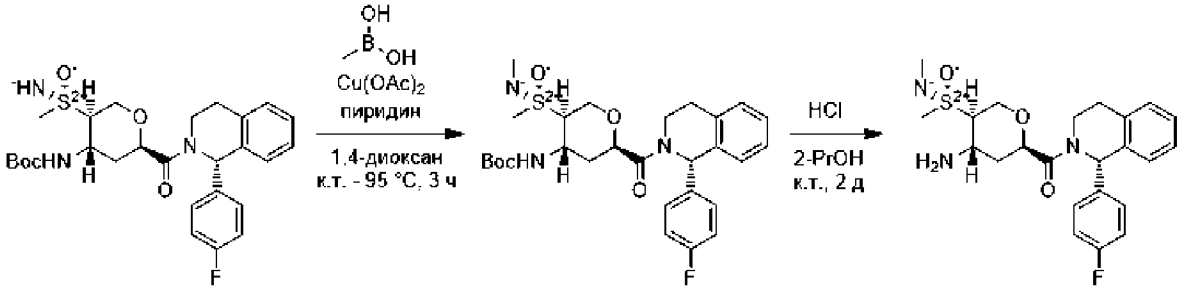
[909] Синтез (S)-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(этилимино)(метил)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5557**).

[910] HCl (5 M в 2-пропаноле, 1,0 мл, 5,0 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5R)-5-((*S*)-*N*-этил-*S*-метилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (50 мг, 0,089 ммоль) в 2-пропаноле (4 мл). После 2 дней, реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и 2-пропанол удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 10% A; t=2 мин 10% A; t=17 мин 50% A; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм). Объединенные фракции продукта подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток фильтровали через 0,25 мкм нейлоновый фильтр и лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением *(S)*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этилимино)(метил)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5557**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[911] ЖХМС: 98%, ВУ=1,10 мин, $(M+H)^+$=460 (способ P).

ПРИМЕР 162

[912] *(R)*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(метил)(метилимино)-λ^6-сульфанон (СОЕДИНЕНИЕ 5556)



Соединение 5556

[913] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-((R)-N, S-диметилсульфонимидоил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[914] Пиридин (0,032 мл, 0,398 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*R*)-*S*-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5547, 84,7 мг, 0,159 ммоль), ацетата меди (II) (49,2 мг, 0,271 ммоль) и молекулярных сит (4 Å, 100 мг) в 1,4-диоксане (сухой, 2 мл). Реакционный сосуд закрывали и перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли метилбороновую кислоту (22 мг, 0,368 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 95 °C. После 3 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном и несколькими каплями метанола, и фильтровали через нейлоновый 0,45 мкм фильтр. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 50-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((*R*)-*N*, *S*-диметилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата. Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[915] ЖХМС: 99%, ВУ=1,92 мин, $(M+H)^+$=546 (способ А).

[916] Синтез (R)-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(метил)(метилимино)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5556**).

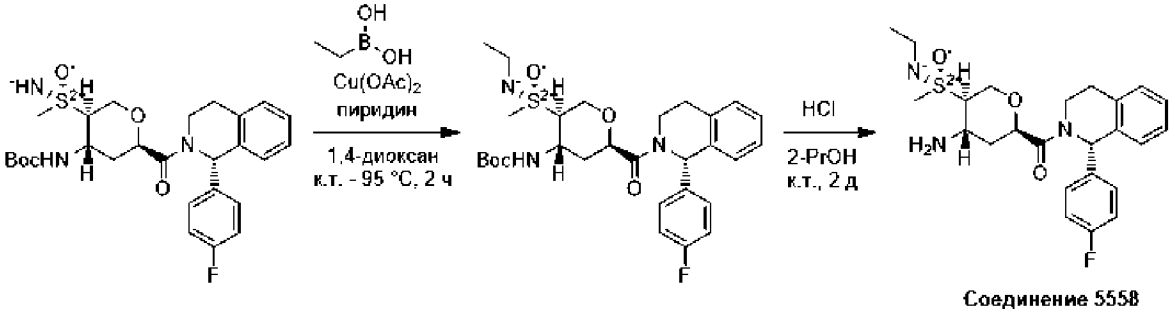
[917] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 1,25 мл, 6,25 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-((*R*)-*N*, *S*-диметилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (58 мг, 0,106 ммоль) в 2-пропаноле (5 мл). После 2 дней, реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и 2-пропанол удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном (20 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 10% А; t=3 мин 10% А; t=18

мин 50% A; t=19 мин 100%; t=24 мин 100% A; детекция: 210 нм). Объединенные фракции продукта подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением (*R*)-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(метил)(метилимино)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5556**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[918] ЖХМС: 99%, ВУ=1,05 мин, $(M+H)^+$=446 (способ P).

ПРИМЕР 163

[919] *(R)*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этилимино)(метил)-λ^6-сульфанон (СОЕДИНЕНИЕ 5558)



Соединение 5558

[920] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-((R)-N, S-диметилсульфонимидоил)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[921] Пиридин (0,276 мл, 0,341 ммоль) добавляли в суспензию трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-((*R*)-*S*-метилсульфонимидоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (см. СОЕДИНЕНИЕ 5547, 121 мг, 0,228 ммоль), ацетата меди (II) (70,3 мг, 0,387 ммоль) и молекулярных сит (4 Å, 200 мг) в 1,4-диоксане (сухой, 3 мл). Реакционный сосуд закрывали и перемешивали в течение 5 минут. Затем добавляли этилборную кислоту (219 мг, 2,96 ммоль). Реакционный сосуд герметизировали и нагревали до 95 °C. После 2 часов, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли дихлорметаном (20 мл) и несколькими каплями метанола, и фильтровали через нейлоновый 0,45 мкм фильтр. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 30-100% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5R)-5-((*R*)-*N*-этил-*S*-метилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата после совместного испарения из метил-трет-бутилового эфира. Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[922] ЖХМС: 98%, ВУ=1,98 мин, $(M+H)^+$=560 (способ A).

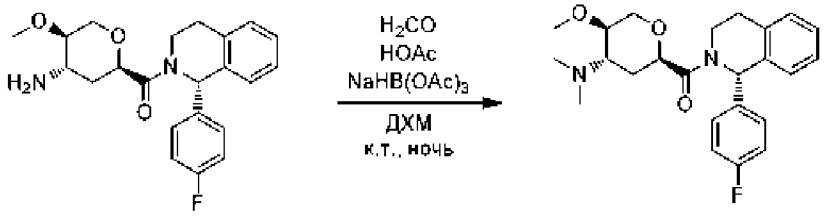
[923] Синтез (R)-((3R,4S,6R)-4-амино-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)(этилимино)(метил)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5558**).

[924] HCl (5 М в 2-пропаноле, 1,9 мл, 9,50 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5R)-5-((*R*)-*N*-этил-*S*-метилсульфонимидоил)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (91 мг, 0,163 ммоль) в 2-пропаноле (7,5 мл). После 2 дней, реакционную смесь подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и 2-пропанол удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 10% A; t=2 мин 10% A; t=17 мин 50% A; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм). Объединенные фракции продукта подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и ацетонитрил удаляли при пониженном давлении. Остаток экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением *(R)*-((3*R*,4*S*,6*R*)-4-амино-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)(этилимино)(метил)-λ^6-сульфанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5558**). Стереохимию стереоцентра сульфоксимина присваивали произвольно.

[925] ЖХМС: 96%, ВУ=1,09 мин, $(M+H)^+$=460 (способ P).

ПРИМЕР 164

[926] ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-(диметиламино)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5575)



Соединение 5575

[927] Синтез ((2R,4S,5R)-4-(диметиламино)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5575**).

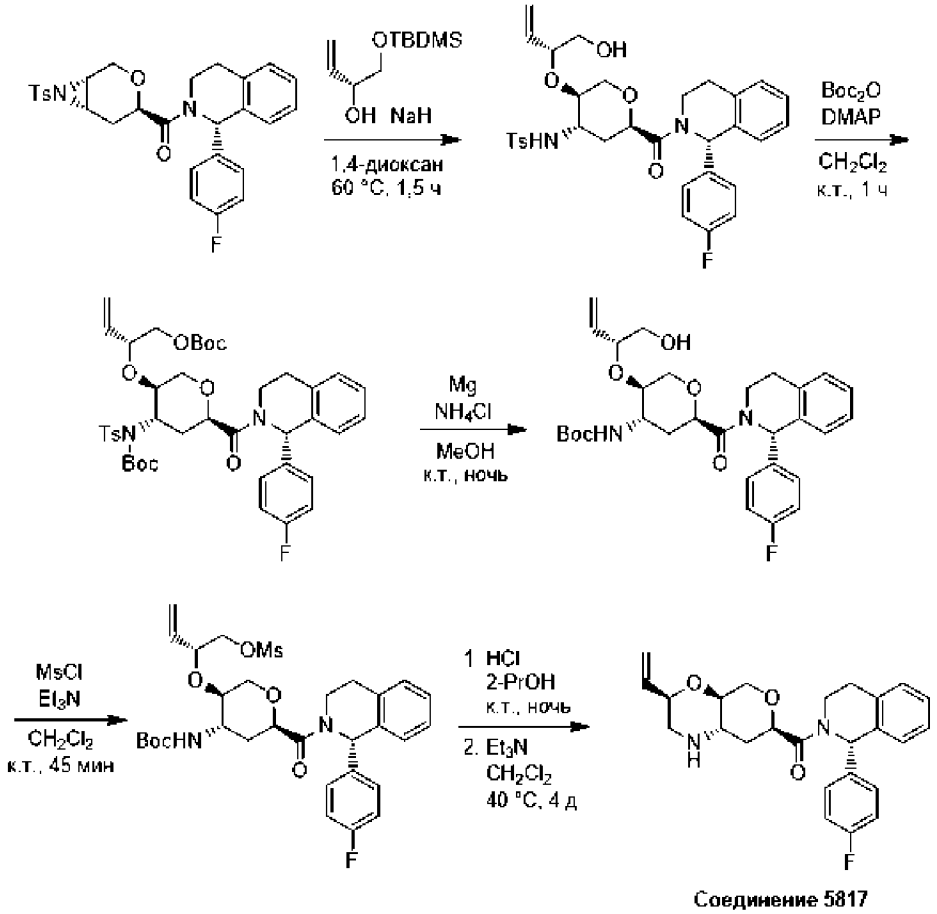
[928] Уксусную кислоту (0,050 мл, 0,866 ммоль) добавляли к смеси формальдегида (37% масс. раствор в воде стабилизированный 10-15% метанола, 0,325 мл, 4,33 ммоль) и ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-амино-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5077, 333 мг, 0,866 ммоль) в дихлорметане (12 мл). После 5 минут, добавляли триацетоксиборгидрид натрия (459 мг, 2,165 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавляли водой (10 мл), перемешивали до растворения всех осадков, дополнительно разбавляли насыщенным водным раствором K_2CO_3 и перемешивали в течение 15 минут. Органический слой

пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% аммиак в метаноле (7 М) в дихлорметане). Продукт лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 20 мл) с получением ((2*R*,4*S*,5*R*)-4-(диметиламино)-5-метокситетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5575**).

[929] ЖХМС: 98%, ВУ=1,99 мин, $(M+H)^+$=413 (способ CA).

ПРИМЕР 165

[930] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-винилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5817)



Соединение 5817

[931] Синтез N-((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((R)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[932] В атмосфере аргона, гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 0,297 г, 7,43 ммоль) добавляли в суспензию ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 2,51 г, 4,95 ммоль) и (*R*)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-3-ен-2-ола (1,504 г, 7,43 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и смесь нагревали до 60 °C. После 1,5 часа, смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl и небольшим количеством воды, и экстрагировали этилацетатом (2×75

мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 10-66% этилацетат в гептане) и кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 30% А; t=17 мин 70% А; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% А; детекция: 220 нм) с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*R*)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[933] ЖХМС: 99%, ВУ=2,12 мин, $(M+H)^+$=595 (способ А).

[934] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-5-(((R)-1-((трет-бутоксикарбонил)окси)бут-3-ен-2-ил)окси)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(тозил)карбамата.

[935] Ди-трет-бутил дикарбонат (0,434 мг, 1,988 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (24,28 мг, 0,199 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*R*)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (591 мг, 0,994 ммоль) в дихлорметане (30 мл). После перемешивания в течение 1 часа, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле (15 мл) и добавляли карбонат калия (275 мг, 1,988 ммоль). После перемешивания в течение 30 минут, смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном (3х). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-1-((трет-бутоксикарбонил)окси)бут-3-ен-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата (386 мг) в виде белого твердого вещества.

[936] ЖХМС: 99%, ВУ=2,48 мин, $(M+Na)^+$=817 (способ А).

[937] Синтез трет-бутил ((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((R)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата.

[938] Хлорид аммония (260 мг, 4,86 ммоль) и магний (590 мг, 24,28 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-5-(((*R*)-1-((трет-бутоксикарбонил)окси)бут-3-ен-2-ил)окси)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(тозил)карбамата (386 мг, 0,486 ммоль) в метаноле (30 мл). Полученную суспензию перемешивали на водяной бане в течение ночи после чего добавляли дополнительное количество хлорида аммония (130 мг, 2,428 ммоль) и магний (295 мг, 12,14 ммоль), и продолжали перемешивание в течение ночи. Затем смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl, перемешивали в течение 15 минут и экстрагировали дихлорметаном (3х). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 5-50% этилацетат в гептане) с получением трет-бутил

((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*R*)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата.

[939] ЖХМС: 99%, ВУ=2,07 мин, $(M+H)^+$=541 (способ A).

[940] Синтез (R)-2-(((3R,4S,6R)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)окси)бут-3-ен-1-ил метансульфоната.

[941] Метансульфонилхлорид (0,038 мл, 0,483 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил ((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(((*R*)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)окси)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамата (130,5 мг, 0,241 ммоль) и триэтиламина (0,101 мл, 0,724 ммоль) в дихлорметане (5 мл). После перемешивания в течение 45 минут, смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и интенсивно перемешивали в течение 15 минут. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении с получением (*R*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)бут-3-ен-1-ил метансульфоната.

[942] ЖХМС: 97%, ВУ=2,17 мин, $(M+H)^+$=619 (способ A).

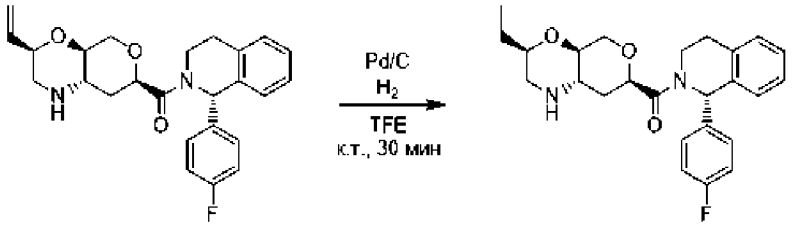
[943] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((3R,4aR,7R,8aS)-3-винилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5817**).

[944] HCl (5-6 М в 2-пропаноле, 1 мл, 5,50 ммоль) добавляли в раствор (*R*)-2-(((3*R*,4*S*,6*R*)-4-((трет-бутоксикарбонил)амино)-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)окси)бут-3-ен-1-ил метансульфоната (136 мг, 0,220 ммоль) в 2-пропаноле (3 мл). После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и дихлорметаном. Органический слой пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в дихлорметане (3 мл), добавляли триэтиламин (0,092 мл, 0,659 ммоль) и смесь нагревали при 40 °C. Через 4 дня, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм) и объединенные фракции продукта лиофилизировали с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-винилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5817**).

[945] ЖХМС: 98%, ВУ=1,18 мин, $(M+H)^+$=423 (способ P).

ПРИМЕР 166

[946] ((3*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-этилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5564)



Соединение 5817 Соединение 5564

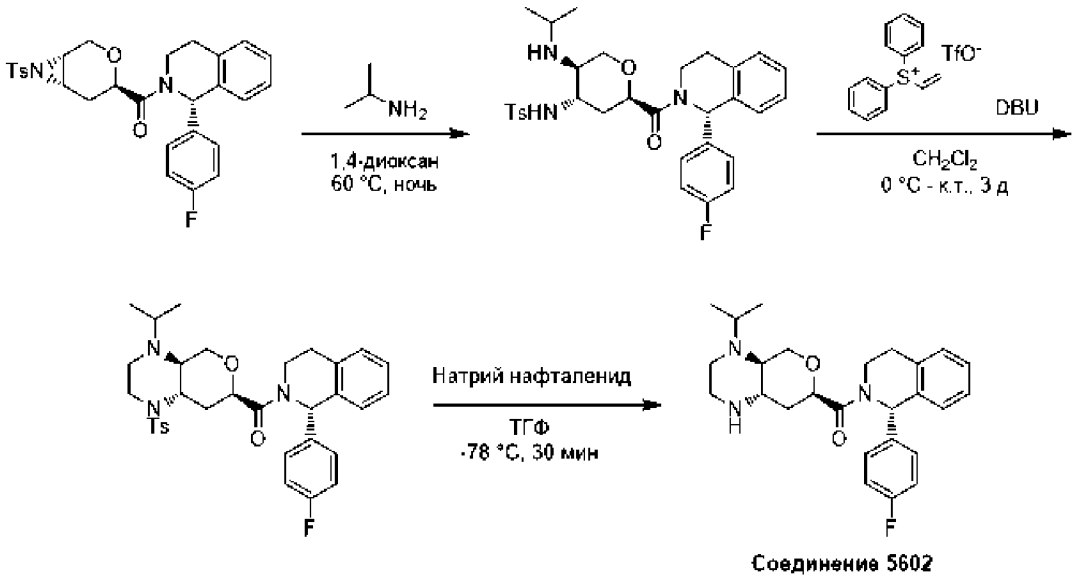
[947] Синтез ((3R,4aR,7R,8aS)-3-этилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5564**).

[948] Раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((3*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-винилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5817, 47 мг, 0,111 ммоль) в 2,2,2-трифторэтаноле (2 мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 37 мг, 0,017 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение 30 минут, смесь фильтровали через 0,45 мкм нейлоновый фильтр. Фильтрат наносили на колонку SCX-2 и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (2 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((3*R*,4a*R*,7*R*,8a*S*)-3-этилоктагидропирано[3,4-b][1,4]оксазин-7-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5564**).

[949] ЖХМС: 97%, ВУ=1,20 мин, $(M+H)^+$=425 (способ Р).

ПРИМЕР 167

[950] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-изопропилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5602)



Соединение 5602

[951] Синтез N-((2R,4S,5R)-2-((S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(изопропиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[952] Изопропиламин (0,168 мл, 1,974 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((1*S*,4*R*,6*S*)-7-тозил-3-окса-7-

азабицикло[4.1.0]гептан-4-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5520, 250 мг, 0,493 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и реакционную смесь нагревали до 60 °C. После 5 часов, другую порцию изопропиламина (0,084 мл, 0,987 ммоль) добавляли и продолжали перемешивание в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(изопропиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида.

[953] ЖХМС: 98%, ВУ=1,71 мин, $(M+H)^+$=566 (способ А).

[954] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-4-изопропил-1-тозилоктагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона.

[955] В атмосфере аргона при 0 °C, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (0,171 мл, 1,141 ммоль) добавляли в раствор *N*-((2*R*,4*S*,5*R*)-2-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-5-(изопропиламино)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метилбензолсульфонамида (322,8 мг, 0,571 ммоль) в дихлорметане (10 мл). После 10 минут, по каплям добавляли раствор этенилдифенилсульфоний трифторметансульфоната (207 мг, 0,571 ммоль) в дихлорметане (2 мл). После 2 часов, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 2 часов. Затем добавляли другую порцию 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (0,085 мл, 0,571 ммоль) и раствор этенилдифенилсульфоний трифторметансульфоната (103 мг, 0,285 ммоль) в дихлорметане (1 мл). После перемешивания в течение 3 днех, смесь разбавляли насыщенным водным раствором K_2CO_3 (5 мл) и водой (5 мл), и перемешивали в течение 30 минут. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-10% (7М аммиак в метаноле) в дихлорметане) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-изопропил-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона.

[956] ЖХМС: 98%, ВУ=1,84 мин, $(M+H)^+$=592 (способ А).

[957] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-4-изопропилоктагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5602**).

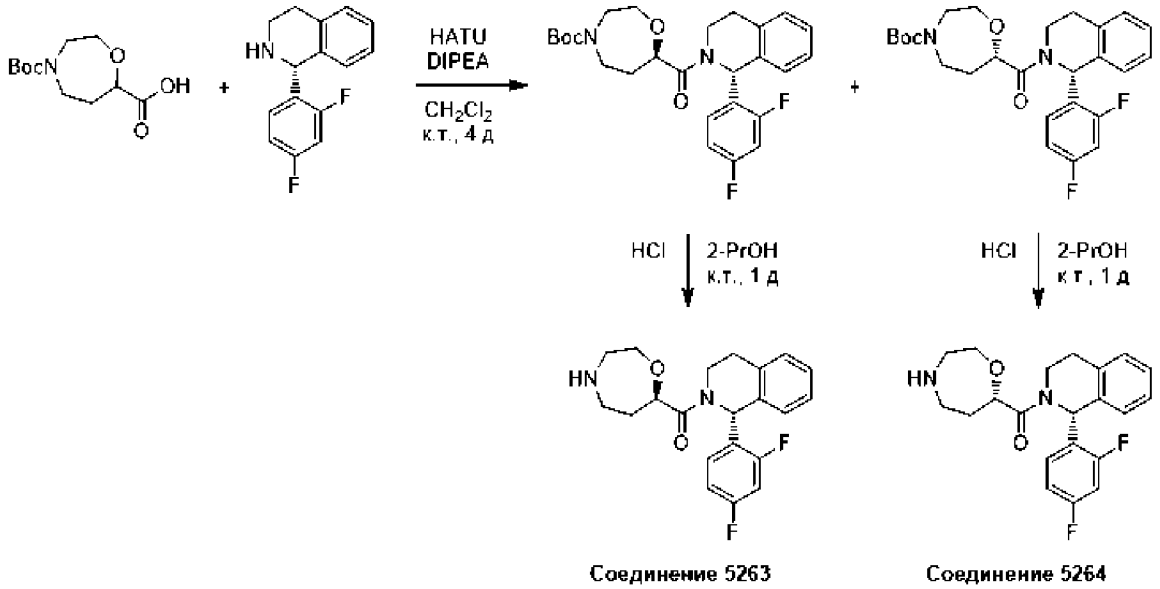
[958] В атмосфере аргона при -78 °C, свежеприготовленный раствор нафталин-1-ида натрия, (0,5 М в тетрагидрофуране (сухой), 1,762 мл, 0,881 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-изопропил-1-тозилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (173,8 мг, 0,294 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 2 мл). Через 30 минут, реакционную смесь разделяли между смесью насыщенного водного раствора NH_4Cl (5 мл) и дихлорметана (10 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (2×5 мл) и объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

препаративной СФХ (способ BD). Продукт лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-изопропилоктагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5602**).

[959] ЖХМС: 97%, ВУ=1,87 мин, $(M+H)^+$=438 (способ CA). СФХ: 99%, ВУ=2,58 мин, $(M+H)^+$=438 (способ V).

ПРИМЕР 168

[960] ((*R*)-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-1,4-оксазепам-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5263) и ((*R*)-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*S*)-1,4-оксазепам-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5264)



[961] Синтез трет-бутил (R)-7-((R)-1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепам-4-карбоксилата и трет-бутил (S)-7-((R)-1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепам-4-карбоксилата.

[962] 1-[Бис(диметиламино)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат (159 мг, 0,419 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (0,110 мл, 0,628 ммоль) добавляли в раствор 4-(трет-бутоксикарбонил)-1,4-оксазепам-7-карбоновой кислоты (118 мг, 0,419 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл). После 10 минут, добавляли (*R*)-1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (103 мг, 0,419 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 4 дней. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали водной HCl (1 М, 2×10 мл) и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (силикагель, 0-40% этилацетат в гептане) и препаративной СФХ (способ AE) с получением трет-бутил (*R*)-7-((*R*)-1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепам-4-карбоксилата в качестве первого элюирующего изомера на силикагеле и трет-бутил (*S*)-7-((*R*)-1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепам-4-карбоксилата в качестве второго

элюирующего изомера на силикагеле. Стереохимию оксазепанового кольца задавали произвольно.

[963] Первый элюирующий изомер: ЖХМС: 96%, ВУ=2,18 мин, $(M+Na)^+$=495 (способ A). СФХ: 99%, ВУ=2,85 мин, $(M+Na)^+$=495 (способ AD).

[964] Второй элюирующий изомер: ЖХМС: 95%, ВУ=2,16 мин, $(M+H)^+$=473 (способ A). СФХ: 98%, ВУ=3,27 мин, $(M+Na)^+$=495 (способ AD).

[965] Синтез ((R)-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((R)-1,4-оксазепам-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5263**).

[966] HCl (5 M в 2-пропаноле, 0,60 мл, 3,00 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (*R*)-7-((*R*)-1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепам-4-карбоксилата (50 мг, 0,106 ммоль) в 2-пропаноле (1,8 мл). После 1 дня, реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (8 мл) и насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (8 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (8 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм). Фракции продукта объединяли, подщелачивали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (4 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*R*)-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((*R*)-1,4-оксазепам-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5263**). Стереохимию оксазепанового кольца задавали произвольно.

[967] ЖХМС: 96%, ВУ=2,63 мин, $(M+H)^+$=373 (способ AK).

[968] Синтез ((R)-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((S)-1,4-оксазепам-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5264**).

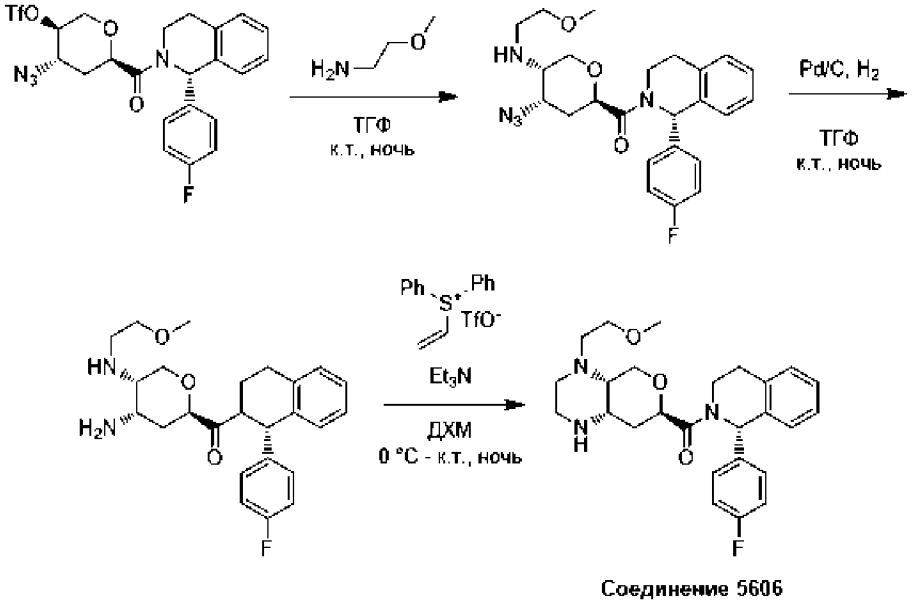
[969] HCl (5 M в 2-пропаноле, 0,60 мл, 3,00 ммоль) добавляли в раствор трет-бутил (*S*)-7-((*R*)-1-(2,4-дифторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)-1,4-оксазепам-4-карбоксилата (52,6 мг, 0,112 ммоль) в 2-пропаноле (1,8 мл). После 1 дня, реакционную смесь разделяли между дихлорметаном (8 мл) и насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (8 мл). Водный слой экстрагировали дихлорметаном (8 мл). Объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток 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%; t=23 мин 100% A; детекция: 220 нм). Фракции продукта объединяли, подщелачивали насыщенным водным раствором Na_2CO_3 (4 мл) и экстрагировали этилацетатом (4×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*R*)-1-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-

ил)((*S*)-1,4-оксазепам-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5264**). Стереохимию оксазепанового кольца задавали произвольно.

[970] ЖХМС: 99%, ВУ=2,58 мин, $(M+H)^+$=373 (способ АК).

ПРИМЕР 169

[971] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*S*,7*R*,8a*S*)-4-(2-метоксиэтил)октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5606)



Соединение 5606

[972] Синтез ((2R,4S,5S)-4-азидо-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)метанона.

[973] 2-Метоксиэтиламин (0,651 мл, 7,48 ммоль) добавляли в раствор (3*R*,4*S*,6*R*)-4-азидо-6-((*S*)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-карбонил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил трифторметансульфоната (см. СОЕДИНЕНИЕ 5430, 304,2 мг, 0,576 ммоль) в тетрагидрофуране (сухой, 4,1 мл). После 3 дней, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле, наносили на колонку SCX-2 (2 г) и элюировали метанолом (5 объемов колонки). Далее колонку элюировали аммиаком в метаноле (1 М). Основную фракцию концентрировали досуха при пониженном давлении. Остаток очищали кислотной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 10% А; t=17 мин 50% А; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% А; детекция: 220 нм). Объединенные фракции продукта подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные экстракты сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона.

[974] ЖХМС: 95%, ВУ=1,64 мин, $(M+H)^+$=454 (способ А).

[975] Синтез ((2R,4S,5S)-4-амино-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)((1S)-1-(4-фторфенил)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-ил)метанона.

[976] Раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-азидо-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (134 мг, 0,295 ммоль)

в тетрагидрофуране (сухой, 4,6мл) гидрировали в присутствии палладия (10% масс. на углероде, содержащем 50% воды, 110 мг, 0,052 ммоль) при водороде при атмосферном давлении. После перемешивания в течение ночи, смесь разбавляли этанолом (10 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (132 мг) в виде бледно-желтого сиропа, который использовали без дополнительной очистки.

[977] ЖХМС: 97%, ВУ=1,59 мин, $(M+H)^+$=428 (способ А).

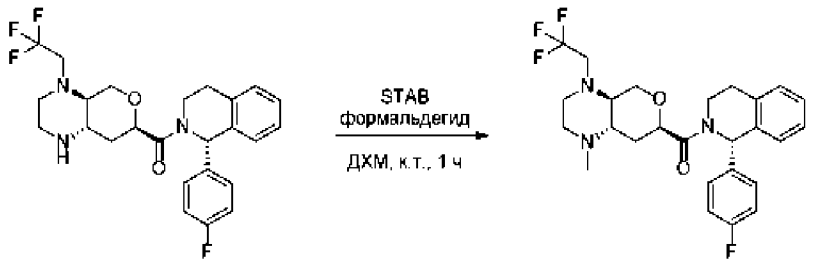
[978] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aS,7R,8aS)-4-(2-метоксиэтил)октагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5606**).

[979] В атмосфере аргона при 0 °C, добавляли триэтиламин (86 мкл, 0,618 ммоль) в раствор ((2*R*,4*S*,5*S*)-4-амино-5-((2-метоксиэтил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)метанона (132 мг, 0,309 ммоль) в дихлорметане (20,5 мл). После 10 минут, по каплям добавляли раствор этенилдифенилсульфоний трифторметансульфоната (75,0 мг, 0,207 ммоль) в дихлорметане (10,20 мл) в течение 3 минут. После 4 часов, реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Затем смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл) и водой (10 мл), и подкисляли водной HCl (1 М). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×15 мл). Затем водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и экстрагировали дихлорметаном (2×50мл). Последние экстракты объединяли, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью основной препаративной ЖХСД (Линейный градиент: t=0 мин 5% А; t=1 мин 5% А; t=2 мин 20% А; t=17 мин 60% А; t=18 мин 100%; t=23 мин 100% А; детекция: 210 нм) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*S*,7*R*,8a*S*)-4-(2-метоксиэтил)октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5606**) после лиофилизации.

[980] ЖХМС: 98%, ВУ=1,91 мин, $(M+H)^+$=454 (способ СА).

ПРИМЕР 170

[981] ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-метил-4-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанон (СОЕДИНЕНИЕ 5735)



Соединение 5545 Соединение 5735

[982] Синтез ((S)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)((4aR,7R,8aS)-1-метил-4-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2H-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5735**).

[983] Формальдегид (37% масс. раствор в воде, стабилизированный 5-15% метанола, 5,82 мкл, 0,077 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (9,85 мг, 0,046 ммоль) добавляли в раствор ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-4-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (см. СОЕДИНЕНИЕ 5545, 14,8 мг, 0,031 ммоль) в дихлорметане (1 мл). После 2 часов, реакционную смесь разбавляли наполовину насыщенным раствором K_2CO_3 (2 мл). Водную фазу экстрагировали дихлорметаном (2×2 мл) и объединенные органические слои пропускали через гидрофобную фритту и выпаривали при пониженном давлении. Остаток лиофилизировали из смеси ацетонитрила и воды (1:1, 4 мл) с получением ((*S*)-1-(4-фторфенил)-3,4-дигидроизохинолин-2(1*H*)-ил)((4a*R*,7*R*,8a*S*)-1-метил-4-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2*H*-пирано[3,4-b]пиразин-7-ил)метанона (**СОЕДИНЕНИЕ 5735**).

[984] ЖХМС: 99%, ВУ=2,23 мин, $(M+H)^+$=492 (способ CA).

ПРИМЕР 171

[985] **Клеточные анализы: Анализ индукции програнулина.** Для измерения эффективности соединений используют клеточный анализ индукции програнулина в первичной микроглии мыши (pMG), первичных кортикальных нейронах и клеточных линиях BV-2. Клетки BV-2 расщепляют за день до посева в формат 96-луночных планшетов на около 80%. Клетки должны быть высеяны накануне и оставлены на 1 час связывания и на 16 часов инкубации. Уровни програнулина, секретируемого в культуральную среду или удерживаемого в клеточном лизате, могут быть количественно определены с использованием показаний на основе ELISA, а измерение секретируемого мышиного PGRN в среде оценивали по методике, опубликованной Ghidoni et al. 2012. Стандартные наборы ELISA для измерения PGRN можно приобрести у таких поставщиков, как Adipogen, R&D и Biovendor.

[986] В приведенной ниже таблице B представлены результаты анализа индукции програнулина, как описано выше.

Таблица B

№ соединения	EC_{50} мкМ	№ соединения	EC_{50} мкМ	№ соединения	EC_{50} мкМ
5000	0,41	5007	0,14	5014	0,501
5001	0,244	5008	0,369	5015	0,090
5002	0,278	5009	0,37	5016	0,199
5003	0,509	5010	0,573	5017	0,091
5004	0,164	5011	1,660	5018	> 10,0
5005	0,216	5012	0,125	5019	0,099
5006	0,143	5013	0,323	5020	1,060

№ соединения	EC_{50} мкМ
5021	0,148
5022	4,160
5023	0,212
5024	0,749
5027	0,488
5028	0,042
5029	0,37
5030	0,348
5031	0,326
5032	0,213
5033	0,163
5034	0,185
5035	0,371
5036	0,356
5037	0,339
5038	0,5
5039	0,357
5040	0,173
5041	0,294
5042	0,079
5043	0,064
5044	0,163
5045	0,078
5046	0,062
5047	0,086
5048	0,575
5049	0,258
5050	0,35
5051	0,006
5052	0,018
5053	0,077

№ соединения	EC_{50} мкМ
5054	0,13
5055	0,056
5056	0,127
5057	0,133
5058	0,29
5059	0,344
5060	5,850
5061	0,478
5062	0,049
5063	0,035
5064	0,102
5065	0,324
5066	0,948
5067	0,767
5068	0,376
5069	0,142
5070	0,153
5071	0,252
5072	0,081
5073	0,159
5074	0,23
5075	0,529
5076	0,321
5077	0,003
5078	0,001
5079	> 10,0
5080	0,166
5081	0,188
5082	0,044
5083	0,084
5084	0,18

№ соединения	EC_{50} мкМ
5085	0,316
5086	0,194
5087	0,0421
5088	0,074
5089	0,062
5090	0,162
5091	0,408
5092	0,184
5207	0,182
5210	0,596
5211	0,209
5212	0,314
5213	0,401
5214	0,080
5215	0,140
5216	0,295
5217	0,226
5218	0,120
5219	0,006
5220	0,081
5235	0,372
5236	0,393
5237	0,665
5238	0,105
5239	0,316
5240	0,631
5243	0,200
5244	0,091
5245	0,350
5246	0,100
5247	0,095

№ соединения	EC_{50} мкМ
5248	0,032
5250	0,095
5251	0,188
5255	0,030
5256	0,100
5257	0,022
5258	0,062
5259	0,046
5261	0,079
5262	0,044
5263	0,078
5264	0,048
5266	0,036
5267	0,0001
5405	0,736
5406	0,715
5418	0,352
5420	>10
5421	0,843
5425	0,186
5426	0,441
5427	0,096
5428	>10
5430	>0,300
5431	0,029
5432	0,113
5443	0,151
5447	0,659
5448	0,044
5461	0,010
5462	0,003

№ соединения	EC_{50} мкМ
5471	0,109
5472	0,013
5473	0,621
5474	1,510
5475	0,001
5476	0,001
5500	0,190
5501	3,860
5502	0,001
5503	0,005
5504	0,009
5505	0,410
5506	0,398
5507	0,001
5508	0,030
5509	0,001
5510	0,002
5511	0,0002
5512	0,005
5513	0,030
5514	0,024
5516	0,007
5517	0,012
5518	0,015
5519	0,041
5520	0,004
5521	0,008
5523	0,016
5524	0,016
5525	0,0003
5526	0,006

№ соединения	EC_{50} мкМ
5527	0,274
5528	0,168
5529	1,560
5530	0,0003
5531	0,088
5532	1,680
5533	0,289
5534	0,015
5535	0,028
5536	0,150
5537	0,029
5538	0,064
5539	0,001
5540	0,210
5541	0,001
5542	4,390
5543	0,003
5544	0,019
5545	0,004
5546	0,030
5547	0,062
5548	0,071
5549	0,030
5550	0,017
5551	0,027
5552	0,011
5553	1,020
5554	4,860
5555	0,029
5556	0,070
5557	0,523

№ соединения	EC_{50} мкМ
5558	0,312
5563	0,141
5564	0,004
5565	>0,300
5566	>0,300
5567	0,070
5568	0,025

№ соединения	EC_{50} мкМ
5569	>0,300
5570	0,232
5575	0,028
5577	>0,300
5578	0,030
5579	0,050
5586	0,219

№ соединения	EC_{50} мкМ
5587	0,194
5599	0,001
5600	0,021
5601	0,018
5603	0,008
5792	>0,300
5793	>0,300

[987] **Анализы in vivo:** Програнулин можно обнаружить в образце ткани или биологических жидкостях, включая кровь, плазму, головной мозг, печень и спинномозговую жидкость (ЦМЖ) различных животных, кроме человека, включая крыс, мышей, собак и яванских макаков. Концентрацию програнулина можно определить с помощью одного или более способов, включая твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA). Животным, отличным от человека, включая крыс, мышей, собак и яванских макак, вводят соединение, как раскрыто в настоящем документе, одним из нескольких способов введения, включая пероральный, подкожный и внутривенный способы введения. Образцы ткани или биологических жидкостей собирают в определенное время до и после введения соединения. Количество програнулина в конкретном образце, собранном после введения соединения, сравнивают с количеством програнулина, обнаруженным в образце той же ткани или биологической жидкости, полученном до введения соединения. В качестве альтернативы количество програнулина можно сравнить с эквивалентным образцом, взятым у животных, не получавших тестируемое соединение. Тестируемые соединения можно вводить один или более раз. Когда соединения вводят более одного раза, количество доз и интервалы между дозами можно подобрать к любой комбинации. Например, тестируемое соединение можно вводить один раз, тестируемое соединение можно вводить 8 раз с интервалом в 12 часов, и тестируемое соединение можно вводить 4 раза с интервалом в 24 часа. Способность соединения увеличивать програнулин можно количественно оценить несколькими способами. Например, эффект может быть количественно определен как концентрация програнулина после введения соединения, эффект может быть количественно определен как разница в концентрации програнулина между образцами, собранными после введения и до введения, эффект может быть количественно определен как отношение или процент програнулина в образце после введения по сравнению с образцом перед введением, и эффект может быть определен количественно как процентное изменение концентрации програнулина по сравнению с образцом перед введением.

[988] Обработка тестируемым соединением увеличивает секрецию програнулина по сравнению с контролем по меньшей мере на около 110% (уровень активности 1), по меньшей мере на около 130% (уровень активности 2), по меньшей мере на около 150%

(уровень активности 3), по меньшей мере на около 150% (уровень активности 3), по меньшей мере на около 180% (уровень активности 4), по меньшей мере на около 200% (уровень активности 5), по меньшей мере на около 250% (уровень активности 6) или по меньшей мере на около 300% (уровень активности 7).

[989] Пероральное введение соединений по данному изобретению в дозе 5 мг/кг приводило к увеличению секреции програнулина после введения дозы по сравнению с контролем. В приведенной ниже таблице C представлены результаты анализа секреции програнулина, как описано выше.

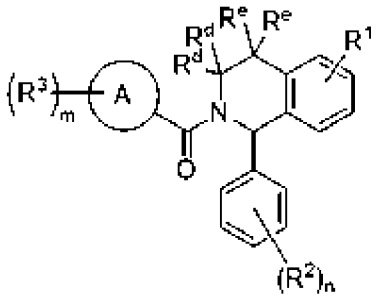
Таблица C

№ соединения	Уровень активности
5015	7
5042	6

[990] Ввиду множества возможных вариантов реализации, к которым могут быть применены принципы данного изобретения, следует признать, что проиллюстрированные варианты реализации являются только примерами и не должны рассматриваться как ограничивающие объем данного изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру

Формулы (I):  (I), где кольцо A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, содержащий атом O или S в кольце, дополнительно содержащий 0-3 дополнительных гетероатома в кольце, выбранных из O, N и S; R^1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, C_{1-3} галогеналкил, O-C_{1-3} галогеналкил,C_{0-3} алкилен-CN, C_{0-3} алкилен-NR^N_2, C_{0-6} алкилен-OR^N, C_{0-6} алкилен- $C(O)OR^N$, C_{0-6} алкилен-$C(O)N(R^N)_2$ или C_{0-6} алкилен-SO_pR^N; каждый R^N независимо представляет собой водород или C_{1-6}алкил, и p равен 0-2; каждый R^2 независимо представляет собой галоген; каждый R^3 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{0-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C_{0-6}алкилен-NR^aR^b, S-C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, SO_2-C_{1-6}алкил, $S^{2+}(O)^-(NR^a)^-C_{1-6}$алкил, OR^4, 5-8-членный гетероарил, содержащий 1-4 кольцевых атомов N или 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S, причем по меньшей мере 1 кольцевой гетероатом представляет собой N, и гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила, OH и C_{1-6}алкокси, или два геминальных R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксогруппу, и если кольцо A содержит атом N в кольце, N замещен R^a, и если кольцо A не содержит атом N в кольце, то по меньшей мере один R^3 представляет собой C_{0-6}-алкилен-NR^aR^b; R^a и R^b каждый независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, $S(O)_2$-C_{1-6}алкил, $S(O)_2$-C_{1-6}галогеналкил; или R^a и R^b вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно дополнительно содержащий 1-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S; R^4 представляет собой C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{0-6}алкилен-C_{3-8}циклоалкил или C_{0-6}алкилен-C_{6-10}арил; каждый R^d независимо представляет собой H или D; каждый R^e независимо представляет собой H, D, галоген, OH, метил или метокси, или два геминальных R^e вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксогруппу или спиро-C_{3-5}циклоалкил; m равен 1-4; и n равен 0-2.

2. Соединение или соль по п. 1, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой 4-6-членный гетероцикл.

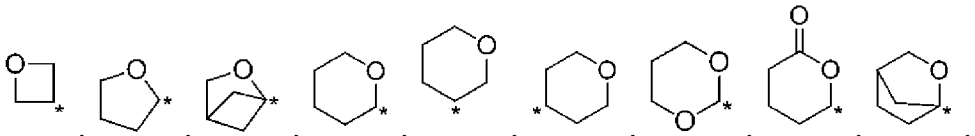
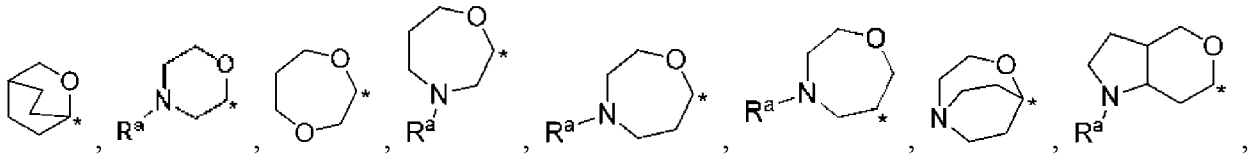
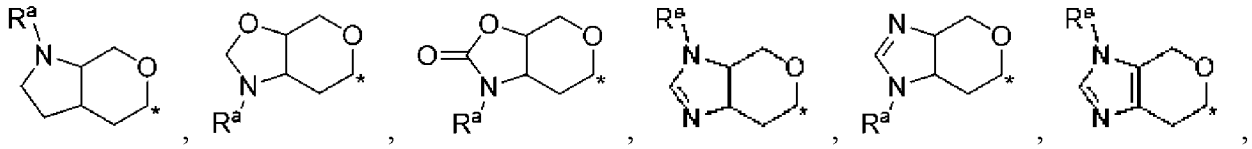
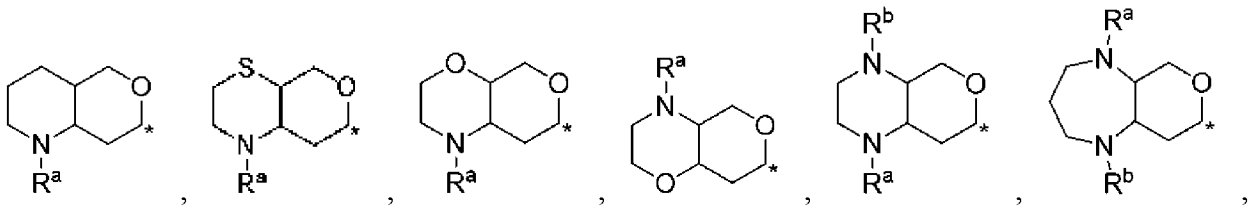
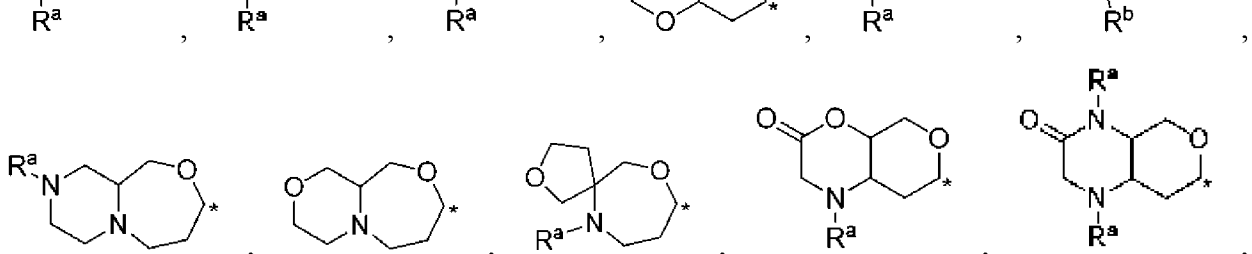
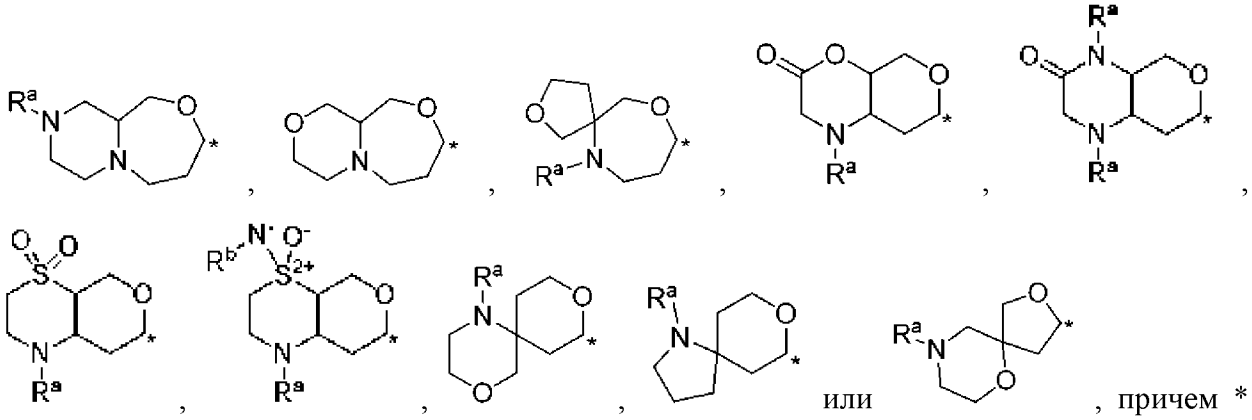
3. Соединение или соль по п. 1 или 2, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой 6-8-членный гетероцикл.

4. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что кольцо A содержит кольцевой атом O и 0-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S.

5. Соединение или соль по п. 4, отличающееся тем, что кольцо A содержит тетрагидропиранильное кольцо.

6. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что кольцо A содержит кольцевой атом O и N.

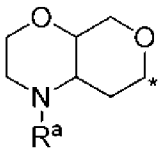
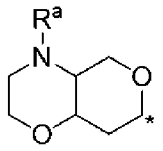
7. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что кольцо A содержит кольцевой атом S и 0-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S.

8. Соединение или соль по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой  , ,  ,  ,  ,  ,  , или , причем *

указывает точку присоединения кольца A к соседнему карбонильному фрагменту Формулы I.

9. Соединение или соль по п. 8, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой .

10. Соединение или соль по п. 8, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой .

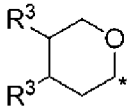
11. Соединение или соль по п. 8, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой  или  .

12. Соединение или соль по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что m равен 1.

13. Соединение или соль по п. 12, отличающееся тем, что R^3 представляет собой водород.

14. Соединение или соль по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что m равен 3.

15. Соединение или соль по любому из пп. 1-11, отличающееся тем, что m равен 2.

16. Соединение или соль по п. 15, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой 

17. Соединение или соль по любому из пп. 1-12 и 14-16, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой C_{0-6}алкилен-NR^aR^b.

18. Соединение или соль по п. 17, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой NH_2.

19. Соединение или соль по п. 17, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой NHMe.

20. Соединение или соль по любому из пп. 1-12 и 14-19, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой галоген.

21. Соединение или соль по п. 20, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой F.

22. Соединение или соль по любому из пп. 1-12 и 14-21, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой C_{1-6}алкокси

23. Соединение или соль по п. 22, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой метокси.

24. Соединение или соль по п. 22, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой этокси.

25. Соединение или соль по п. 21, отличающееся тем, что один R^3 представляет собой F и один R^3 представляет собой NH_2.

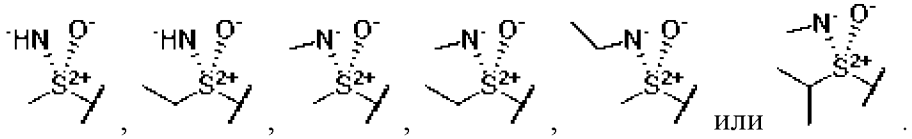
26. Соединение или соль по п. 23, отличающееся тем, что один R^3 представляет собой метокси и один R^3 представляет собой NH_2.

27. Соединение или соль по п. 23, отличающееся тем, что один R^3 представляет собой метокси и один R^3 представляет собой NHMe.

28. Соединение или соль по п. 24, отличающееся тем, что один R^3 представляет собой этокси и один R^3 представляет собой NH_2.

29. Соединение или соль по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R^3 представляет собой $S^{2+}(O)^-(NR^a)^-C_{1-6}$алкил.

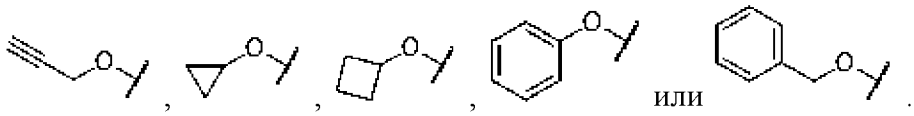
30. Соединение или соль по п. 29, отличающееся тем, что R^3 представляет собой



31. Соединение или соль по любому из пп. 1-12, отличающееся тем, что R^3 представляет собой OR^4.

32. Соединение или соль по п. 31, отличающееся тем, что R^4 представляет собой C_{2-6}алкинил, C_{0-6}алкилен-C_{3-8}циклоалкил или C_{0-6}алкилен-C_{6-10}арил.

33. Соединение или соль по п. 33, отличающееся тем, что R^3 представляет собой



34. Соединение или соль по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что n равен 0.

35. Соединение или соль по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что n равен 1.

36. Соединение или соль по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что n равен 2.

37. Соединение или соль по любому из пп. 1-28, 35 и 36, отличающееся тем, что R^2 представляет собой F или Cl.

38. Соединение или соль по п. 37, отличающееся тем, что R^2 представляет собой F.

39. Соединение или соль по любому из пп. 1-38, отличающееся тем, что R^1 представляет собой галоген.

40. Соединение или соль по п. 39, отличающееся тем, что R^1 представляет собой F.

41. Соединение или соль по любому из пп. 1-38, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

42. Соединение или соль по любому из пп. 1-41, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^d представляет собой H.

43. Соединение или соль по п. 42, отличающееся тем, что каждый R^d представляет собой H.

44. Соединение или соль по любому из пп. 1-41, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^d представляет собой D.

45. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^e представляет собой H.

46. Соединение или соль по п. 45, отличающееся тем, что каждый R^e представляет собой H.

47. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^e представляет собой D.

48. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что каждый R^e представляет собой D.

49. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^e представляет собой OH.

50. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^e представляет собой галоген.

51. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^e представляет собой F.

52. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что каждый R^e представляет собой галоген.

53. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что каждый R^e представляет собой F.

54. Соединение или соль по любому из пп. 1-44, отличающееся тем, что два геминальных R^e вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксогруппу.

55. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру, показанную в Таблице A.

56. Соединение или соль по п. 55, выбранное из соединения 5605, 5602, 5599, 5575, 5564, 5550, 5472, 5545, 5543, 5461, 5267, 5448, 5475, 5087, 5077, 5051, 5045, 5042, 5021 и 5012, и их фармацевтически приемлемых солей.

57. Соединение или соль по п. 56, выбранное из соединения 5599, 5564, 5472, 5077 и 5087, и их фармацевтически приемлемых солей.

58. Соединение или соль по любому из пп. 1-57 в форме соли.

59. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или соль по любому из пп. 1-58, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

60. Применение соединения или соли по любому из пп. 1-58 в качестве лекарственного средства для модуляции програнулина.

61. Применение по п. 60, отличающееся тем, что увеличивается секреция програнулина.

62. Способ модуляции програнулина у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения или соли по любому из пп. 1-58 в количестве, эффективном для повышения уровня програнулина или гранулина у субъекта.

63. Способ лечения связанного с програнулином расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-58.

64. Способ по п. 63, отличающийся тем, что связанное с програнулином расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), лобно-височная деменцию (ЛВД), лобно-височная деменцию гранулинового подтипа (ЛВД-ГРН), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), прионную болезнь, болезни двигательных нейронов (БДН), болезнь Хантингтона (БХ), спиноцеребеллярную атаксию (СЦА), спинальную мышечную атрофию (СМА), лизосомную болезнь накопления, нефропатию, заболевание, связанное с включениями и/или нарушением функции C9orf72, TDP-43, FUS, UBQLN2, VCP, CHMP28 и/или MAPT, острое неврологическое расстройство, глиобластому или нейробластому.

65. Способ по п. 64, отличающийся тем, что болезнь Паркинсона представляет собой болезнь Паркинсона с мутацией GBA.

66. Способ по п. 64, отличающийся тем, что лизосомная болезнь накопления представляет собой болезнь Педжета, болезнь Гоше, болезнь Нимана-Пика, болезнь Тея-Сакса, болезнь Фабри, болезнь Помпеса или болезнь Насо-Хакулы.

67. Способ по п. 64, отличающийся тем, что неврологическое расстройство представляет собой инсульт, кровоизлияние в мозг, черепно-мозговую травму или травму головы.

68. Способ по п. 64, отличающийся тем, что связанное с програнулином расстройство представляет собой лобно-височную деменцию (ЛВД).

69. Способ по п. 64, отличающийся тем, что связанное с програнулином расстройство представляет собой лобно-височную деменцию гранулинового подтипа (ЛВД-ГРН).

70. Способ повышения уровня лизосомального белка в клетке, включающий приведение клетки в контакт с эффективным количеством соединения или соли по любому из пп. 1-58.

71. Способ повышения уровней лизосомального белка у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-58.

72. Способ по п. 70 или 71, отличающийся тем, что лизосомальный белок представляет собой програнулин, просапозин, β-глюкоцереброзидазу, галактозидазу альфа, катепсин B, катепсин Z, нейраминидазу 1, трипептидилпептидазу, альфа-L-фукозидазу 2, маннозидазу альфа класса 2B член 2, маннозидазу бета, серинкарбоксипептидазу 1, кислотную церамидазу, активатор ганглиозида GM2, катепсин D, катепсин S, катепсин K, катепсин L или гексозаминидазу.

73. Способ лечения лизосомного расстройства накопления у субъекта, страдающего от него, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-58.

74. Способ по п. 73, отличающийся тем, что лизосомное расстройство накопления представляет собой мукополисахаридоз, сфинголипидоз, болезнь накопления гликогена II типа, болезнь накопления гликопротеинов, болезнь Гурлера, болезнь Шейе, болезнь

Хантера, болезнь Санфилиппо А, болезнь Санфилиппо В, болезнь Санфилиппо С, болезнь Санфилиппо D, болезнь Моркио А, болезнь Моркио В, болезнь Маро-Лами, болезнь Слая, мукополисахаридоз IX типа, мукополисахаридоз-плюс синдромом, болезнь Фабри, болезнь Гоше, болезнь Тея-Сакса, сиалидоз, Ниман-Пик типа А, Ниман-Пик типа В, галактосиалидоз, Ниман-Пик типа С, I-клеточную болезнь, муколипидоз III типа, ганглиозидоз GM1, недостаточность β-галактозидазы, α-маннозидоз, ганглиозидоз GM2, β-маннозидоз, Краббе, фукозидоз, метахроматическую лейкодистрофию, аспартилглюкозаминурю, множественный дефицит сульфатазы, липогранулематоз Шиндлера, Фарбера, болезнь Помпе, болезнь Вольмана, болезнь Данона, болезнь накопления свободной сиаловой кислоты, цероидный липофусциноз, болезнь гипоактивности β-глюкуронидазы, болезнь Сандхоффа или болезнь накопления эфиров холестерина.

75. Способ лечения воспалительного заболевания у субъекта, страдающего от него, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-58.

76. Способ по п. 75, отличающийся тем, что воспалительное заболевание представляет собой болезнь Шегрена, воспалительный артрит, остеоартрит, воспалительное заболевание кишечника или иммунную тромбоцитопению.

77. Способ лечения расстройства у субъекта, страдающего от него, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-58, при этом расстройство представляет собой инсульт, синдром Дауна, врожденный порок сердца, диабет, общий вариабельный иммунодефицит (CVID), тубуло-интерстициальное заболевание почек (TKD), поликистоз печени, миокардит, дерматит, гипергомоцистеинемию, эндотоксический шок, повреждение легких, дефект кости (например, воспалительный дефект периодонтальной кости) или остеолиз.

78. Способ лечения нейродегенеративного заболевания у субъекта, страдающего от него, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-58.

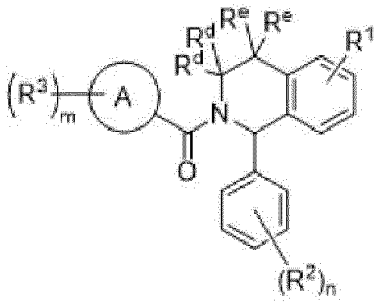
79. Способ по п. 78, отличающийся тем, что нейродегенеративное заболевание представляет собой болезнь Паркинсона, лобно-височную деменцию, болезнь Альцгеймера, болезнь Гентингтона, черепно-мозговую травму, нейрональный цероидный липофусциноз (НЦЛ), рассеянный склероз, боковой амиотрофический склероз (БАС), агирофильную зернистую деменцию, болезнь Александера, болезнь Альпера, церебральный паралич, синдром Коккейна, кортикобазальную дегенерацию, болезнь Крейтцфельдта-Якоба, кулачную деменцию, диффузные нейрофибриллярные клубки с кальцификацией, ВИЧ-ассоциированную деменцию, деменцию с тельцами Леви, болезнь Кеннеди, нейроборрелиоз, первичный латеральный склероз, болезнь Рефсума, болезнь Герстманна-Штраусслера-Шейнкера, болезнь Галлевордена-Спатца, наследственную диффузную лейкоэнцефалопатию со сфероидами (HDLS), миозит с включениями, множественную системную атрофию, миотоническую дистрофию, болезнь Насу-Хакола,

болезнь Шильдера, синдром шатающегося ежа (WHS), синдром Дюшенна-Аранскую мышечную атрофию, прогрессирующий бульбарный паралич, псевдобульбарный паралич, ВИЧ-ассоциированное нейрокогнитивное расстройство (HAND), таупатию, хроническую травматическую энцефалопатию или мозжечковый нистагм.

По доверенности

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

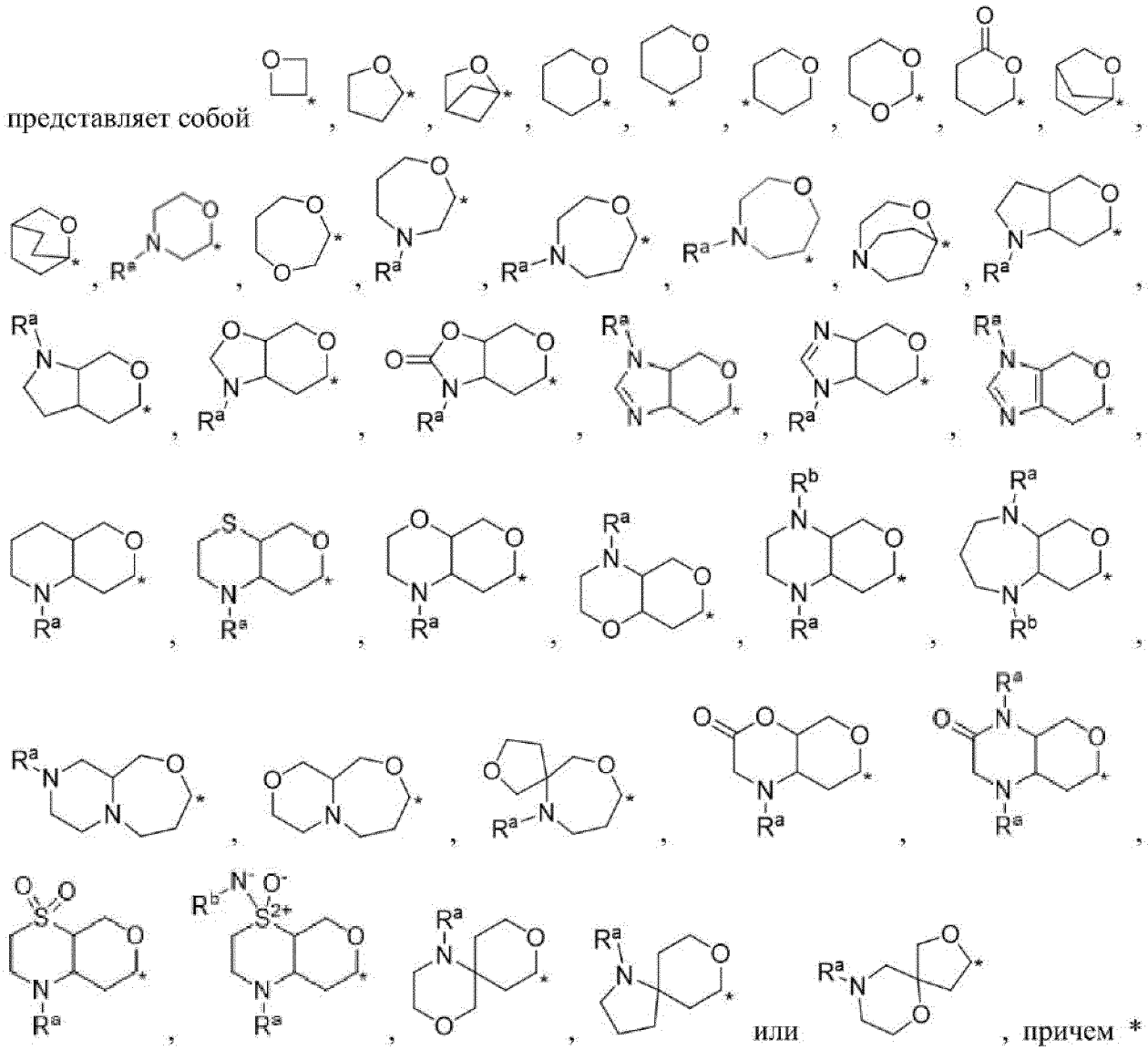
1. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру

Формулы (I):  (I), где кольцо A представляет собой 4-12-членный гетероцикл, содержащий атом O или S в кольце, дополнительно содержащий 0-3 дополнительных гетероатома в кольце, выбранных из O, N и S; R^1 представляет собой водород, C_{1-6}алкил, галоген, C_{1-3} галогеналкил, O-C_{1-3} галогеналкил,C_{0-3} алкилен-CN, C_{0-3} алкилен-NR^N_2, C_{0-6} алкилен-OR^N, C_{0-6} алкилен- $C(O)OR^N$, C_{0-6} алкилен-$C(O)N(R^N)_2$ или C_{0-6} алкилен-SO_pR^N; каждый R^N независимо представляет собой водород или C_{1-6}алкил, и p равен 0-2; каждый R^2 независимо представляет собой галоген; каждый R^3 независимо представляет собой водород, галоген, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{0-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}галогеналкокси, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C_{0-6}алкилен-NR^aR^b, S-C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, SO_2-C_{1-6}алкил, $S^{2+}(O)^-(NR^a)^-C_{1-6}$алкил, OR^4,, 5-8-членный гетероарил, содержащий 1-4 кольцевых атомов N или 4-6-членный гетероцикл, содержащий 1-4 кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S, причем по меньшей мере 1 кольцевой гетероатом представляет собой N, и гетероарил или гетероцикл необязательно замещен 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-6}алкила, OH и C_{1-6}алкокси, или два геминальных R^3 вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксогруппу, и если кольцо A содержит атом N в кольце, N замещен R^a, и если кольцо A не содержит атом N в кольце, то по меньшей мере один R^3 представляет собой C_{0-6}-алкилен-NR^aR^b; R^a и R^b каждый независимо представляют собой водород, C_{1-6}алкил, C_{1-6}галогеналкил, C_{1-6}алкилен-OH, C_{1-6}алкилен-O-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}алкил, C(O)-C_{1-6}галогеналкил, $S(O)_2$-C_{1-6}алкил, $S(O)_2$-C_{1-6}галогеналкил; или R^a и R^b вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-12-членный моноциклический или бициклический гетероцикл, необязательно дополнительно содержащий 1-3 дополнительных кольцевых гетероатома, выбранных из O, N и S; R^4 представляет собой C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{0-6}алкилен-C_{3-8}циклоалкил или C_{0-6}алкилен-C_{6-10}арил; каждый R^d независимо представляет собой H или D; каждый R^e независимо представляет собой H, D, галоген, OH, метил или метокси, или два геминальных R^e вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксогруппу или спиро-C_{3-5}циклоалкил; m равен 1-4; и n равен 0-2.

2. Соединение или соль по п. 1, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой 4-6-членный гетероцикл.

3. Соединение или соль по п. 1 или 2, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой 6-8-членный гетероцикл.

4. Соединение или соль по п. 1, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой 10-12-членный гетероцикл

5. Соединение или соль по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой  , причем * указывает точку присоединения кольца A к соседнему карбонильному фрагменту Формулы I.

6. Соединение или соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что m равен 1.

7. Соединение или соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что m равен 2 или 3.

8. Соединение или соль по любому из пп. 1-5, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой $C_{1\text{-}6}$алкил, необязательно где по меньшей мере один R^3 представляет собой метил.

9. Соединение или соль по любому из пп. 1-12 и 14-16, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой:

(i) H;

(ii) C_{0-6}алкилен-NR^aR^b;

(iii) галоген;

(iv) C_{1-6}алкокси;

(v) $S^{2+}(O)^-(NR^a)^-C_{1-6}$алкил;

(vi) OR^4 или

(vii) C_{2-6}алкинил, C_{0-6}алкилен-C_{3-8}циклоалкил или C_{0-6}алкилен-C_{6-10}арил.

10. Соединение или соль по п. 9, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^3 представляет собой:

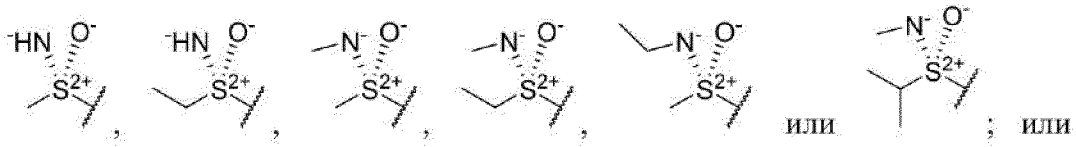
(i) NH_2;

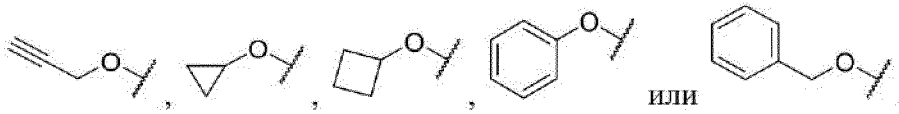
(ii) NHMe;

(iv) F;

(v) метокси;

(vi) этокси;

(vii)  ; или

(viii)  .

11. Соединение или соль по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что n равен 0 или 2.

12. Соединение или соль по любому из пп. 1-10, отличающееся тем, что n равен 1.

13. Соединение или соль по любому из пп. 1-10 и 12, отличающееся тем, что R^2 представляет собой F или Cl.

14. Соединение или соль по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что R^1 представляет собой галоген, необязательно где R^1 представляет собой F.

15. Соединение или соль по любому из пп. 1-13, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород.

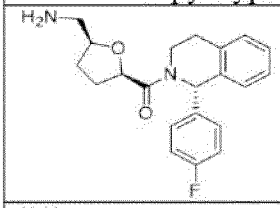
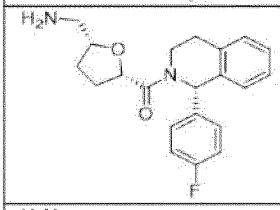
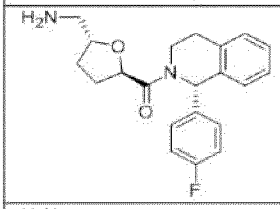
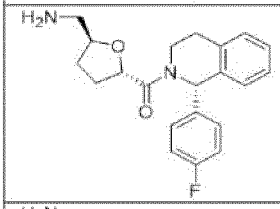
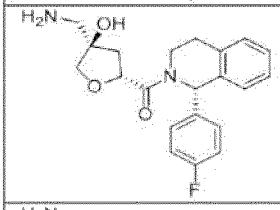
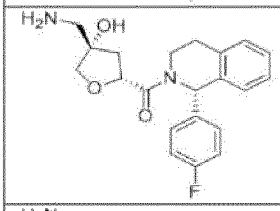
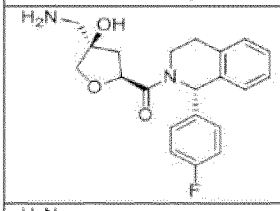
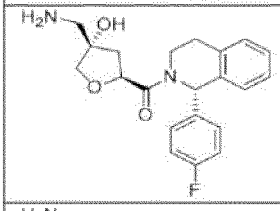
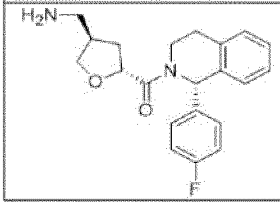
16. Соединение или соль по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что каждый R^d представляет собой H.

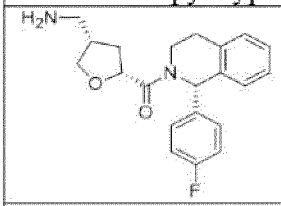
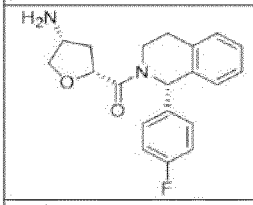
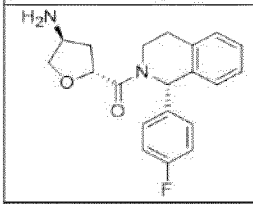
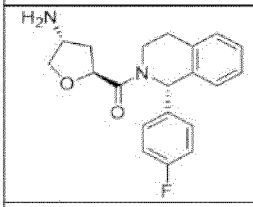
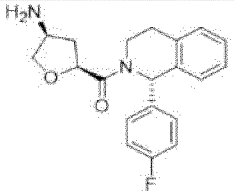
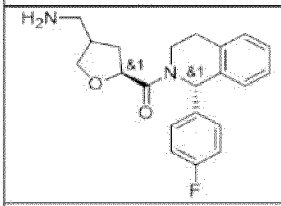
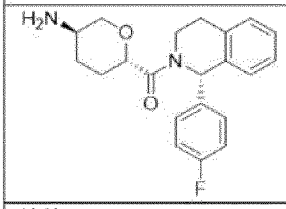
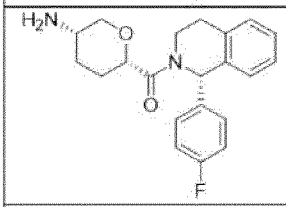
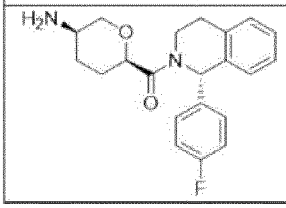
17. Соединение или соль по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что каждый R^e представляет собой H.

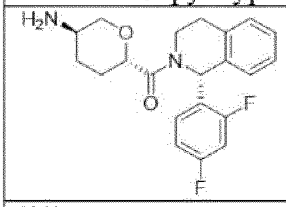
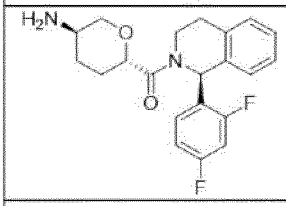
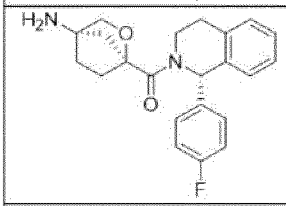
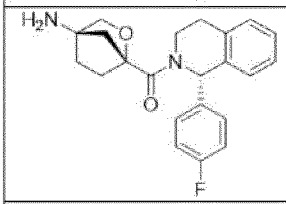
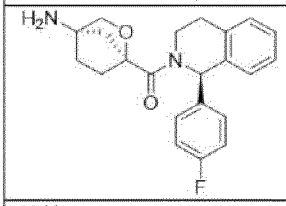
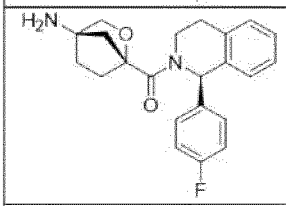
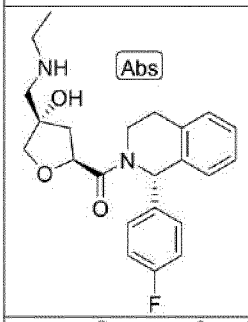
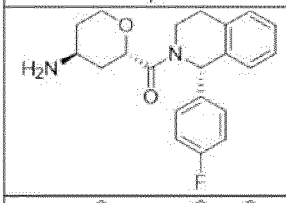
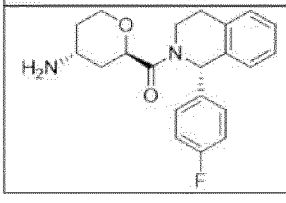
18. Соединение или соль по любому из пп. 1-16, отличающееся тем, что по меньшей мере один R^e представляет собой D, OH, галоген, или два геминальных R^e вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют оксогруппу

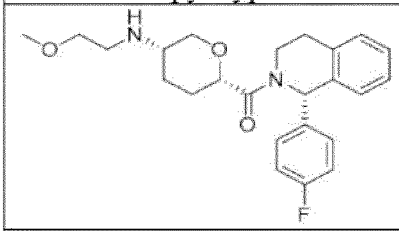
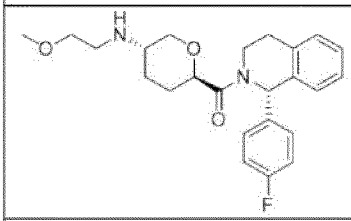
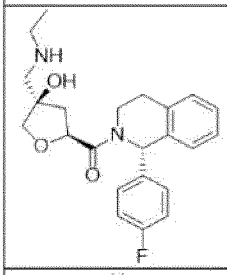
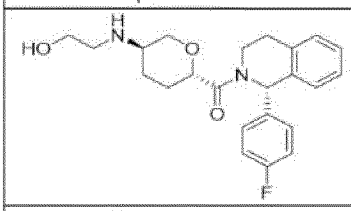
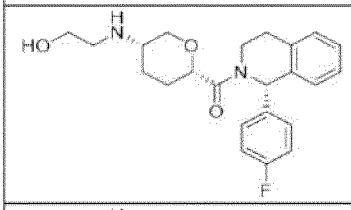
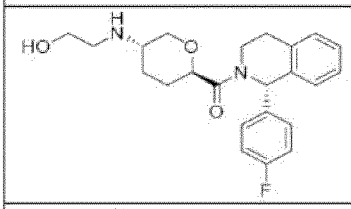
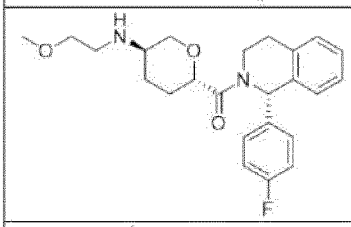
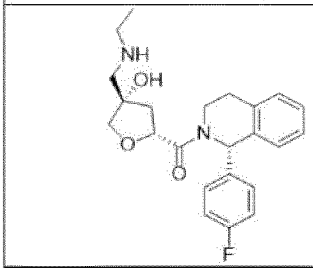
19. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее структуру, показанную в Таблице A:

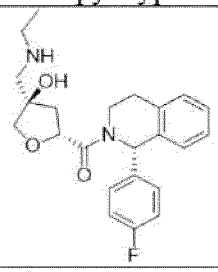
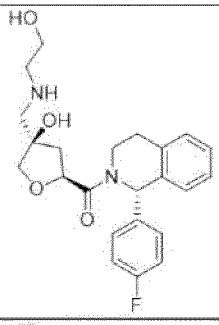
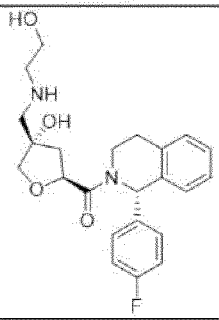
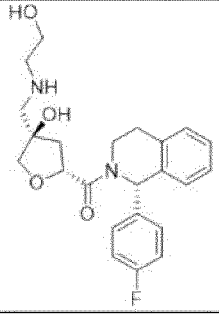
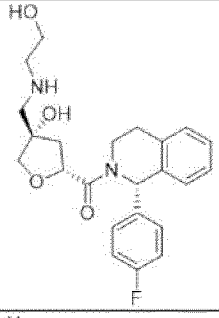
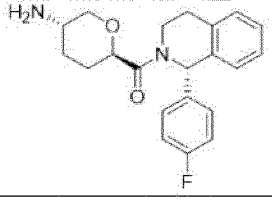
Таблица A

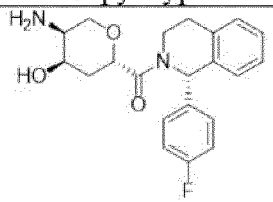
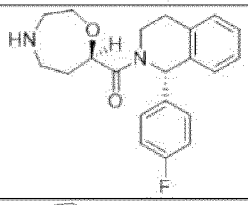
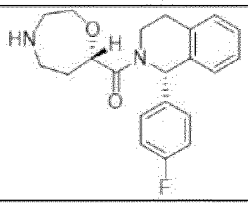
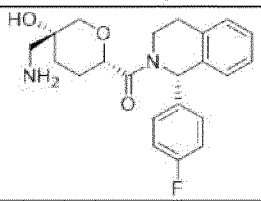
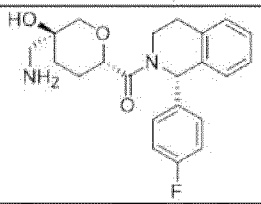
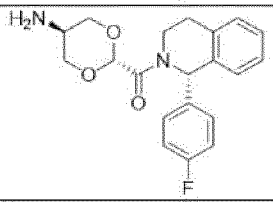
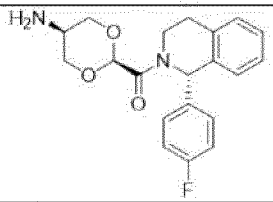
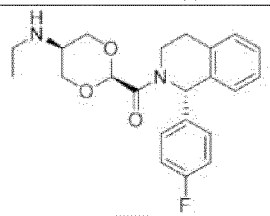
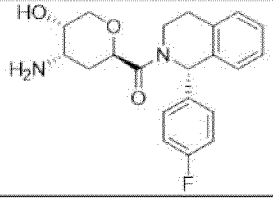
Структура	Соединение №
	5000
	5001
	5002
	5003
	5004
	5005
	5006
	5007
	5008

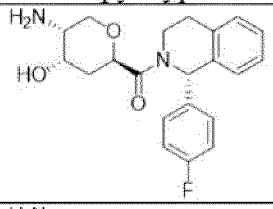
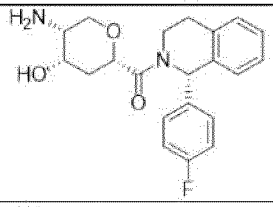
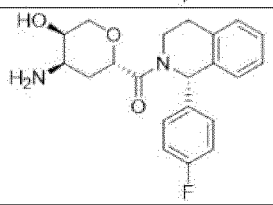
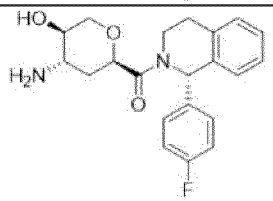
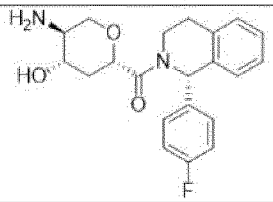
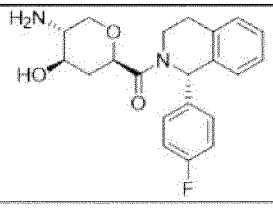
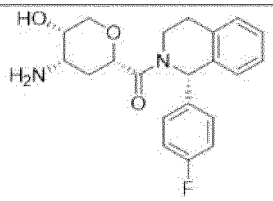
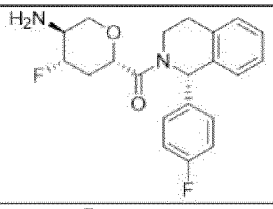
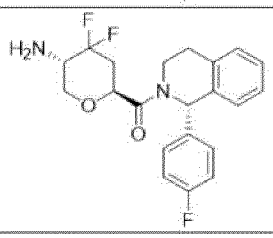
Структура	Соединение №
	5009
	5010
	5011
	5012
	5013
	5014
	5015
	5016
	5017

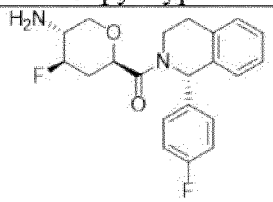
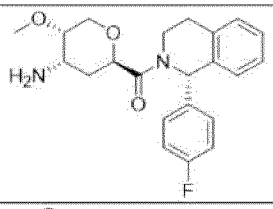
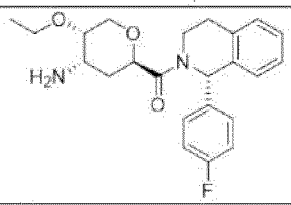
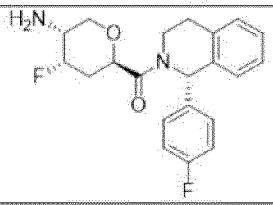
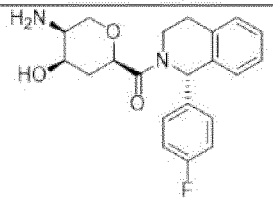
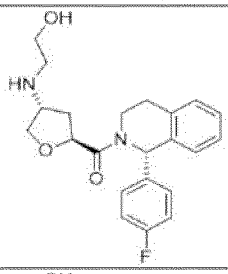
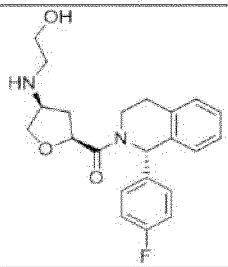
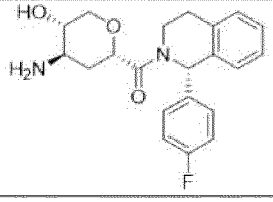
Структура	Соединение №
	5018
	5019
	5020
	5021
	5022
	5023
	5024
	5027
	5028

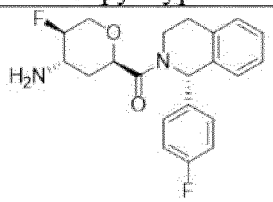
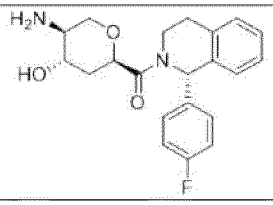
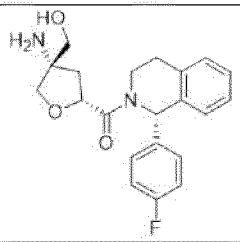
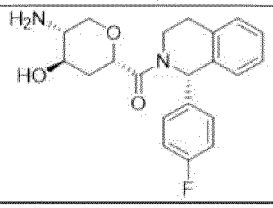
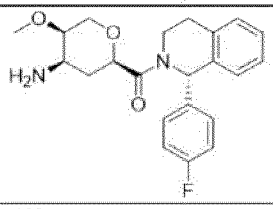
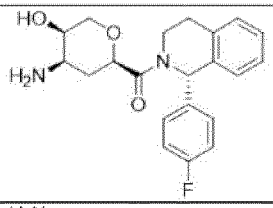
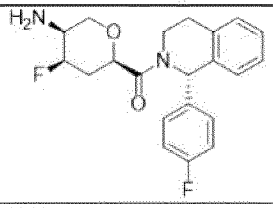
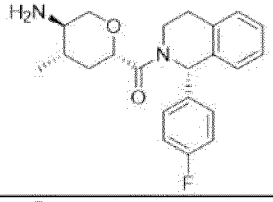
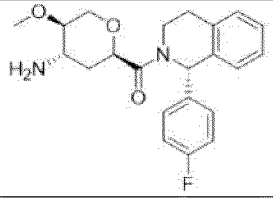
Структура	Соединение №
	5029
	5030
	5031
	5032
	5033
	5034
	5035
	5036

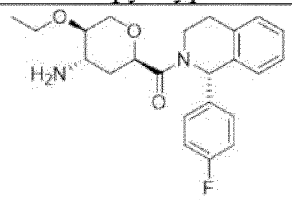
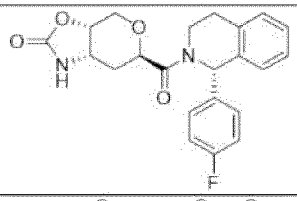
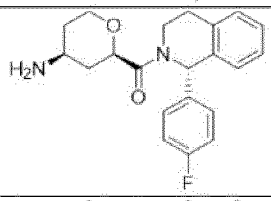
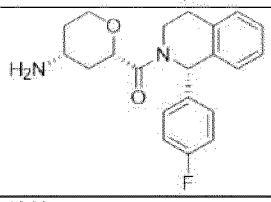
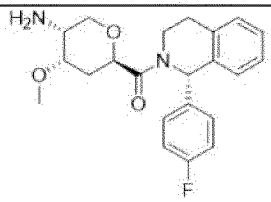
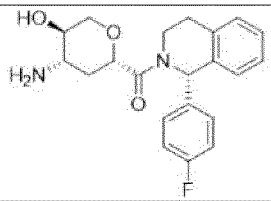
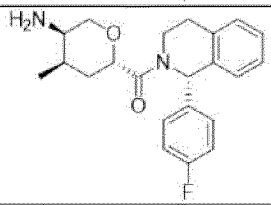
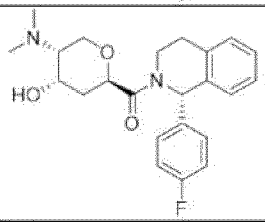
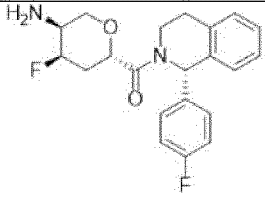
Структура	Соединение №
	5037
	5038
	5039
	5040
	5041
	5042

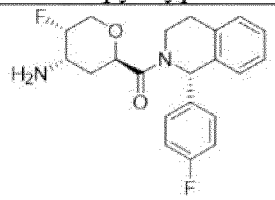
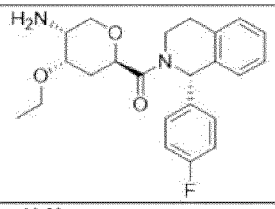
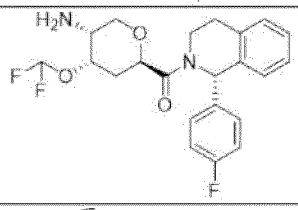
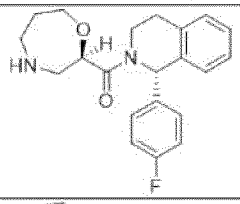
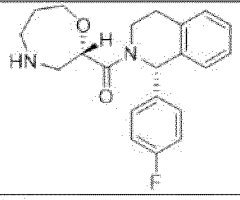
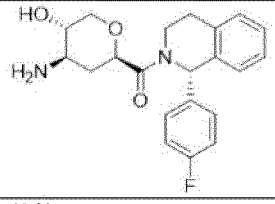
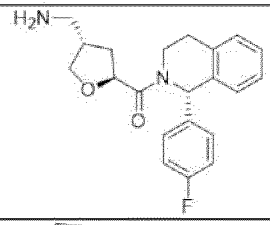
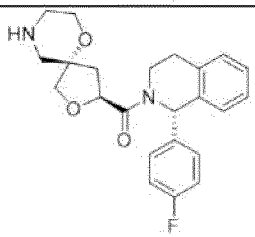
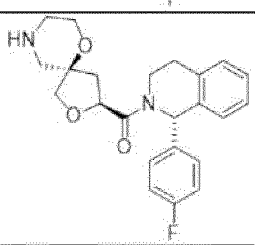
Структура	Соединение №
	5043
	5044
	5045
	5046
	5047
	5048
	5049
	5050
	5051

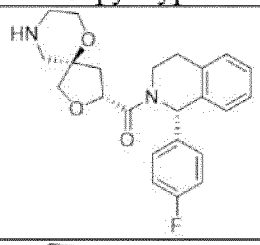
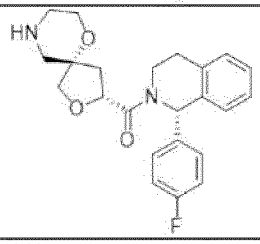
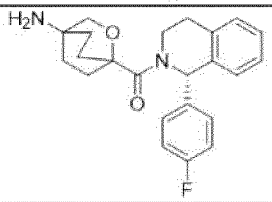
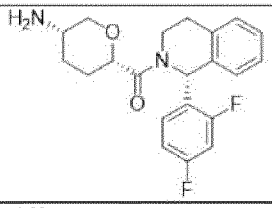
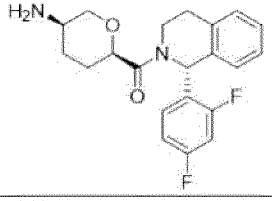
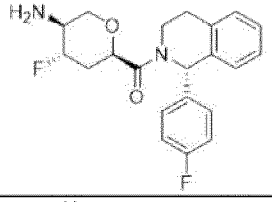
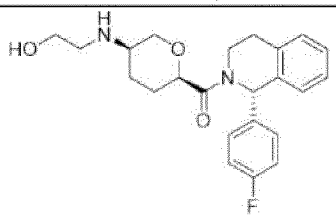
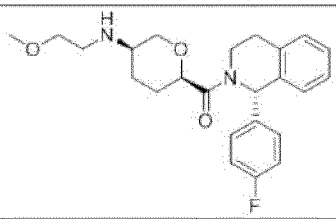
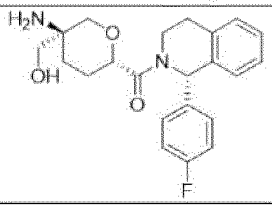
Структура	Соединение №
	5052
	5053
	5054
	5055
	5056
	5057
	5058
	5059
	5060

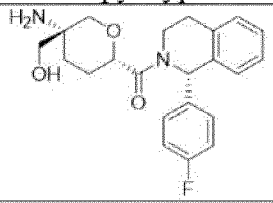
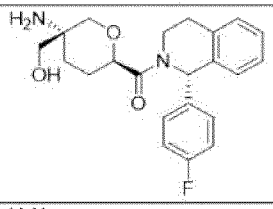
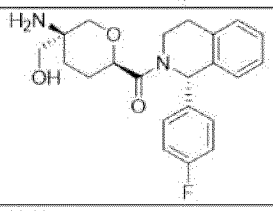
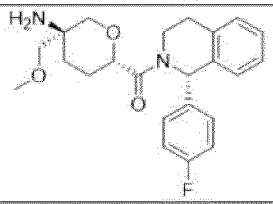
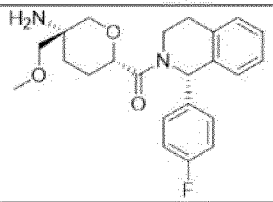
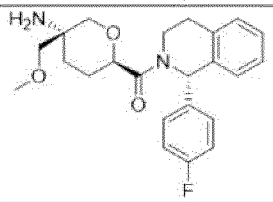
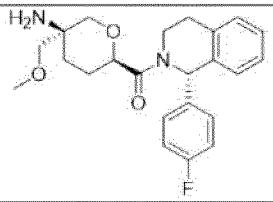
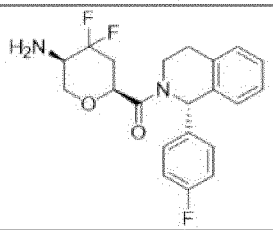
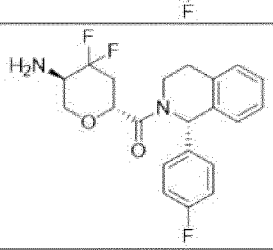
Структура	Соединение №
	5061
	5062
	5063
	5064
	5065
	5066
	5067
	5068

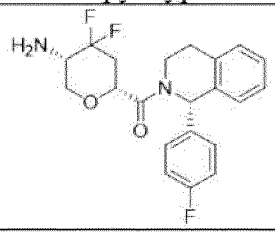
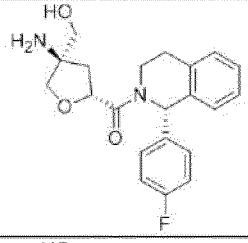
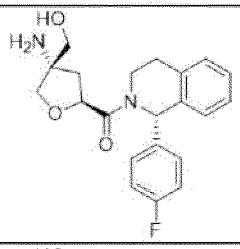
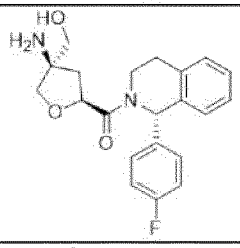
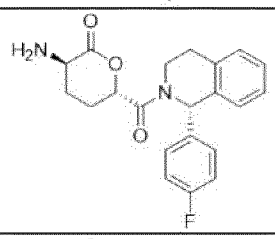
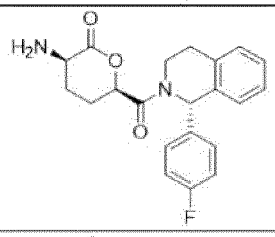
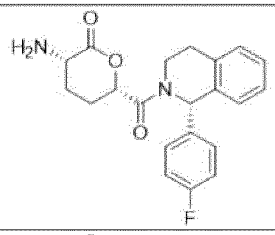
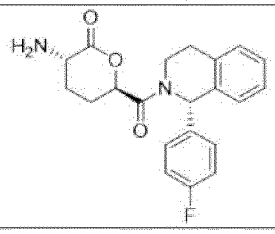
Структура	Соединение №
	5069
	5070
	5071
	5072
	5073
	5074
	5075
	5076
	5077

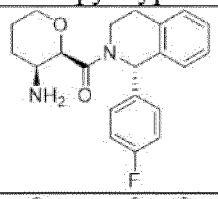
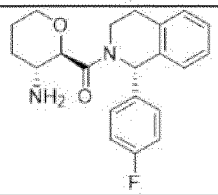
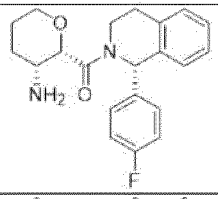
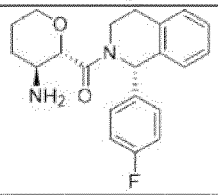
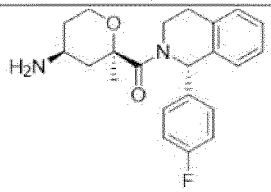
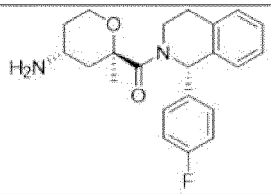
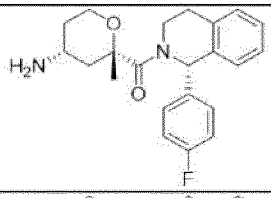
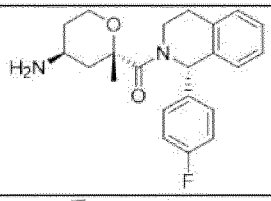
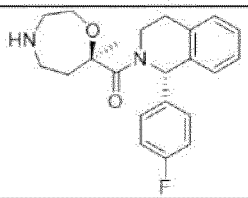
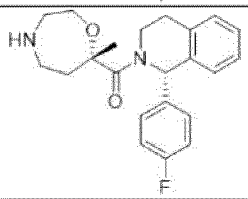
Структура	Соединение №
	5078
	5079
	5080
	5081
	5082
	5083
	5084
	5085
	5086

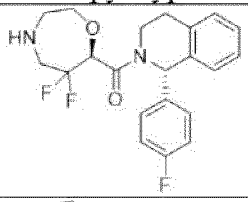
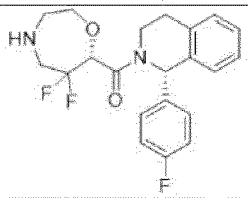
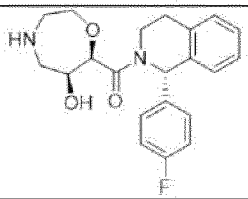
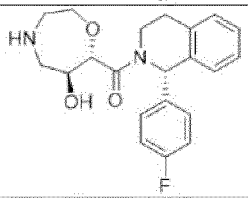
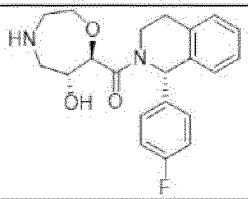
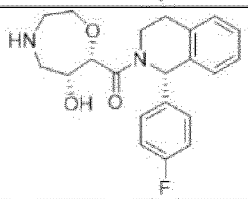
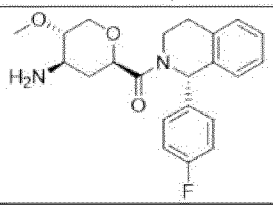
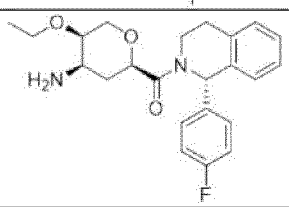
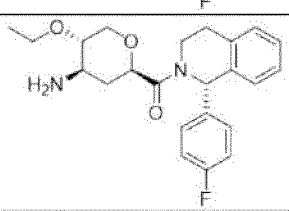
Структура	Соединение №
	5087
	5088
	5089
	5090
	5091
	5092
	5200
	5201
	5202

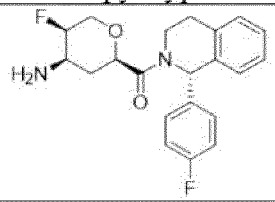
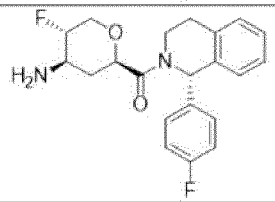
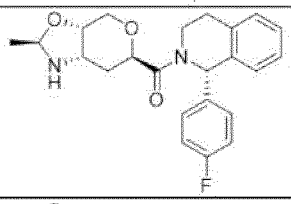
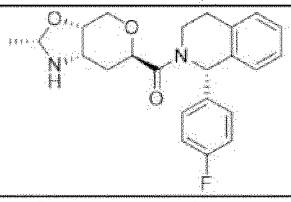
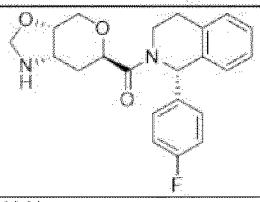
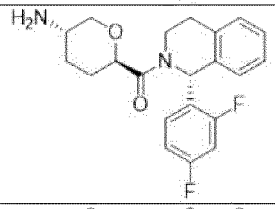
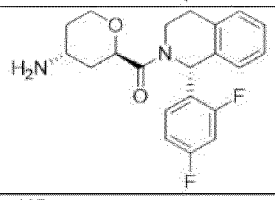
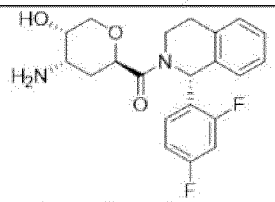
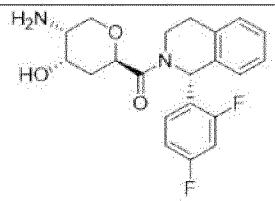
Структура	Соединение №
	5203
	5204
	5205
	5206
	5207
	5210
	5211
	5212
	5213

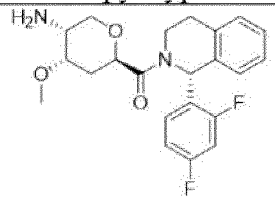
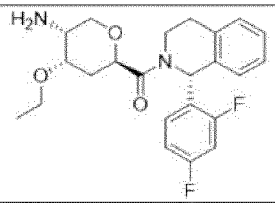
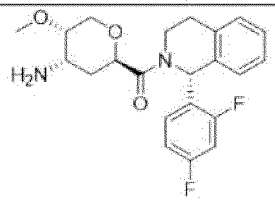
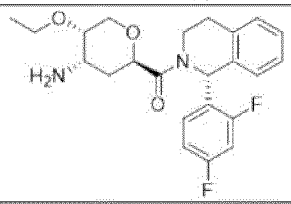
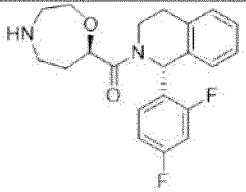
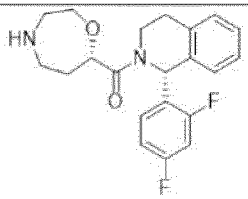
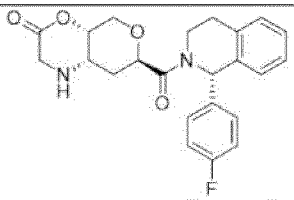
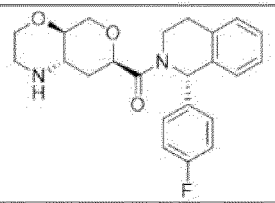
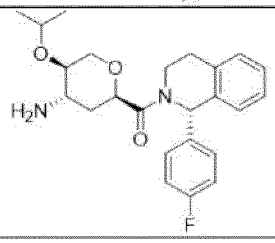
Структура	Соединение №
	5214
	5215
	5216
	5217
	5218
	5219
	5220
	5221
	5222

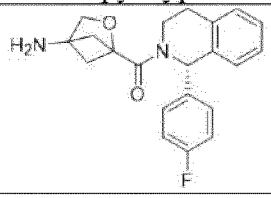
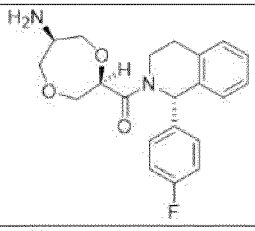
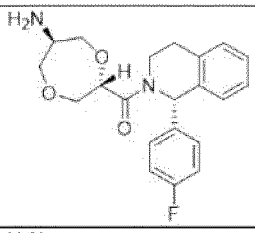
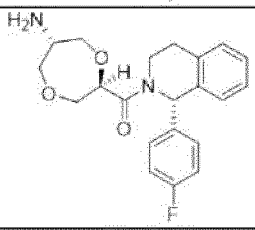
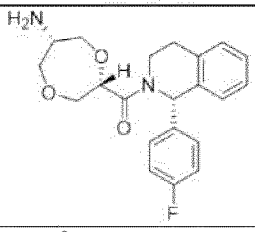
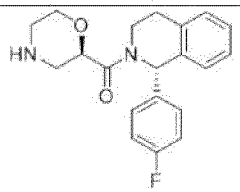
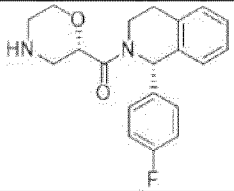
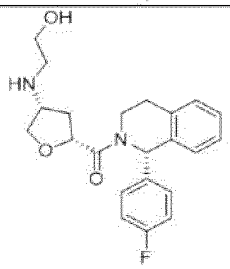
Структура	Соединение №
	5223
	5224
	5225
	5226
	5227
	5228
	5229
	5230

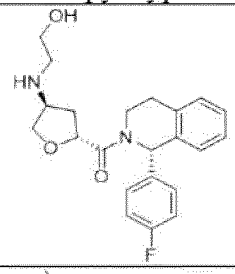
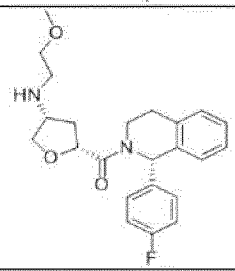
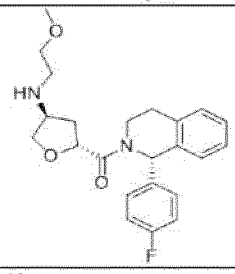
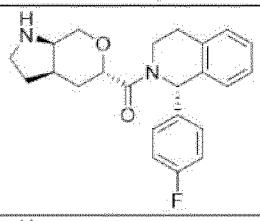
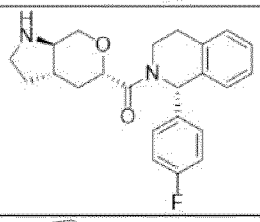
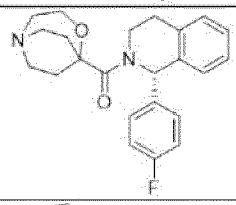
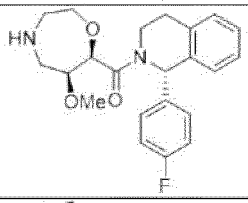
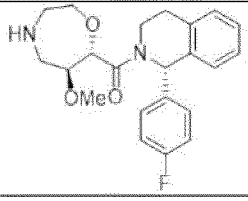
Структура	Соединение №
	5231
	5232
	5233
	5234
	5235
	5236
	5237
	5238
	5239
	5240

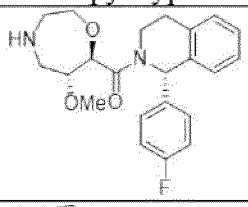
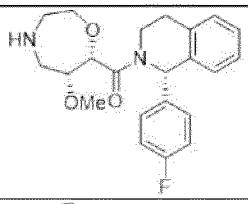
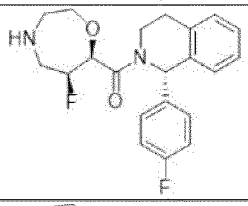
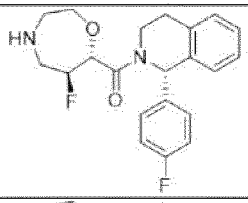
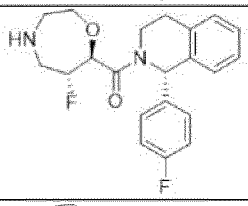
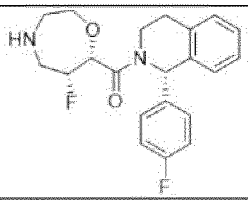
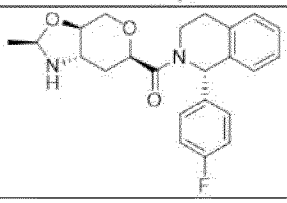
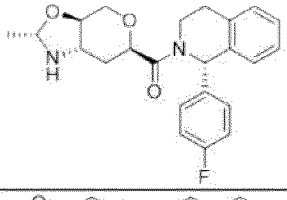
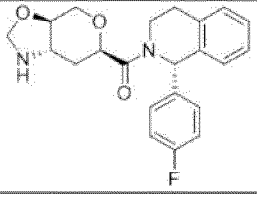
Структура	Соединение №
	5241
	5242
	5243
	5244
	5245
	5246
	5247
	5248
	5249

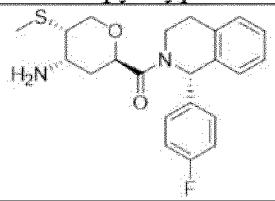
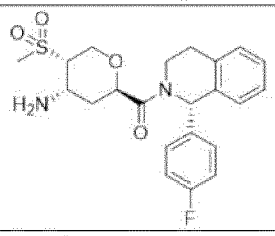
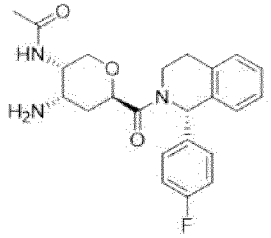
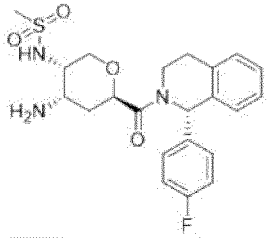
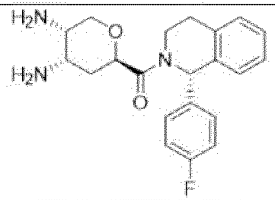
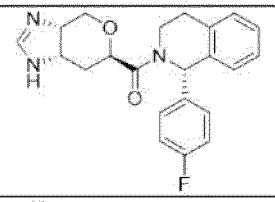
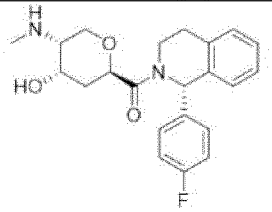
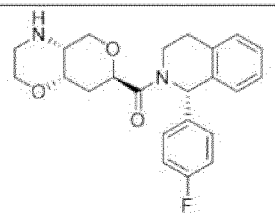
Структура	Соединение №
	5250
	5251
	5252
	5253
	5254
	5255
	5256
	5257
	5258

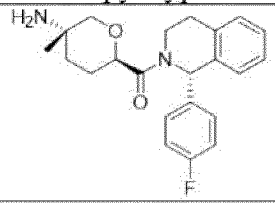
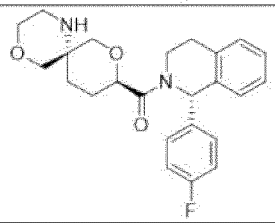
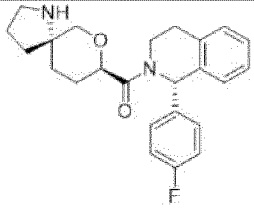
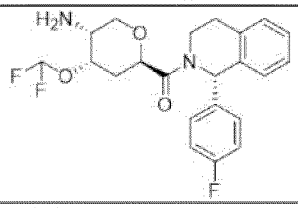
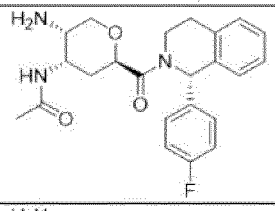
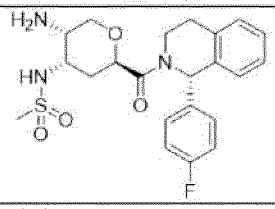
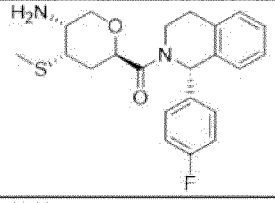
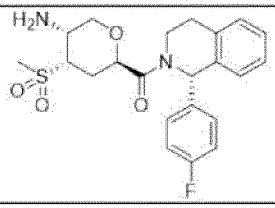
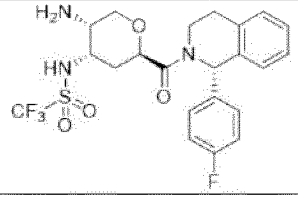
Структура	Соединение №
	5259
	5260
	5261
	5262
	5263
	5264
	5265
	5266
	5267

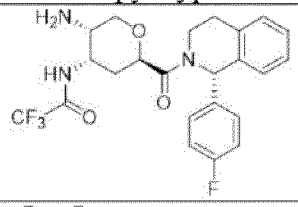
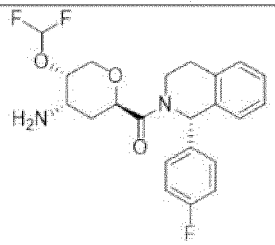
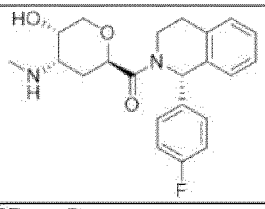
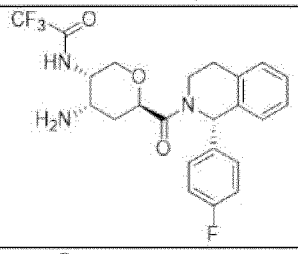
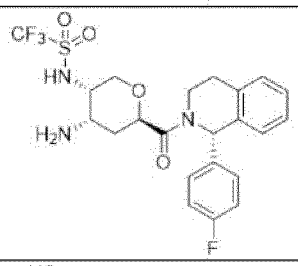
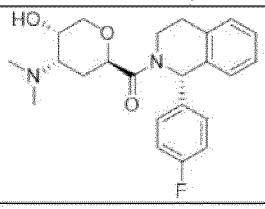
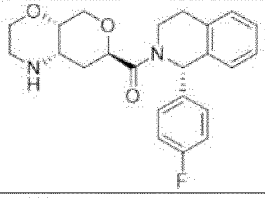
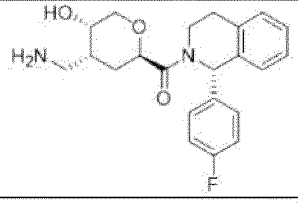
Структура	Соединение №
	5400
	5401
	5402
	5403
	5404
	5405
	5406
	5407

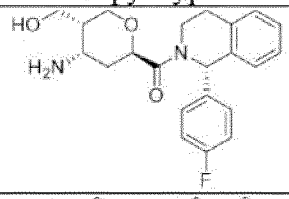
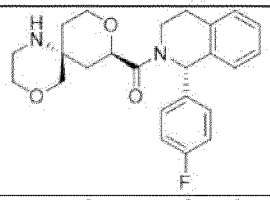
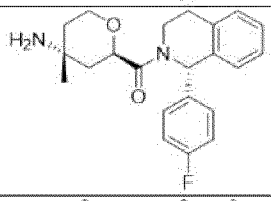
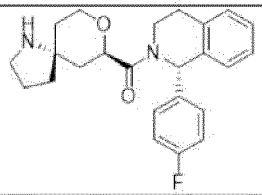
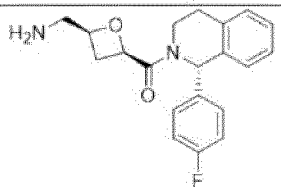
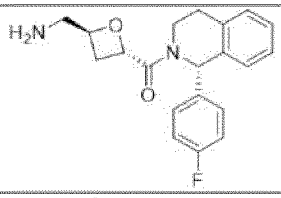
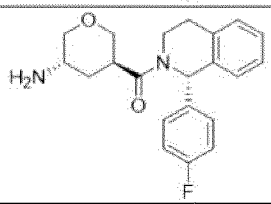
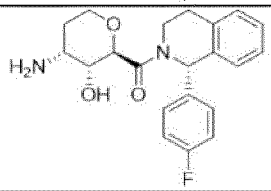
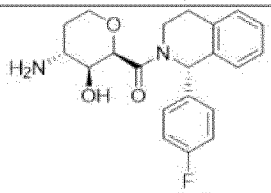
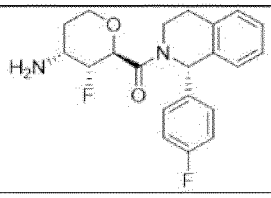
Структура	Соединение №
	5408
	5409
	5410
	5411
	5412
	5413
	5414
	5415

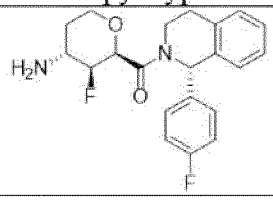
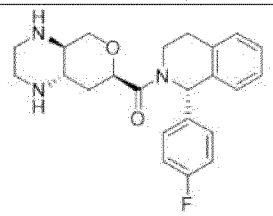
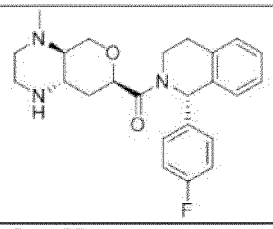
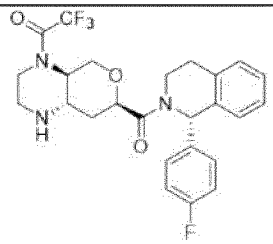
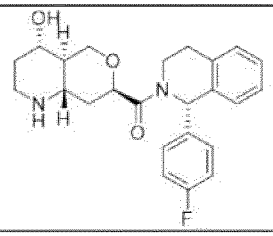
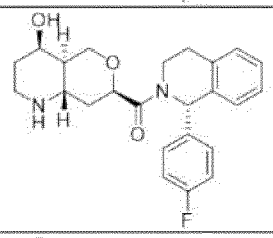
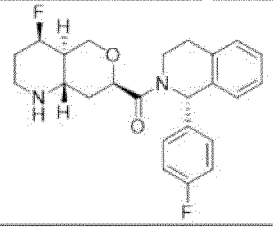
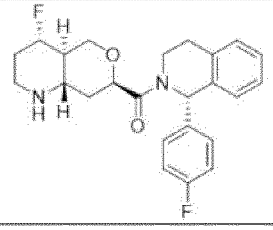
Структура	Соединение №
	5416
	5417
	5418
	5419
	5420
	5421
	5422
	5423
	5424

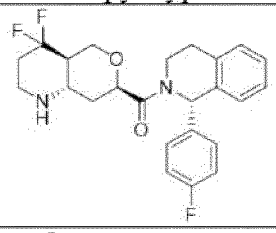
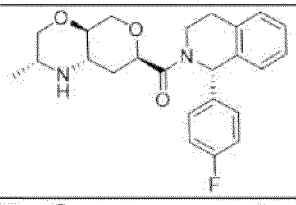
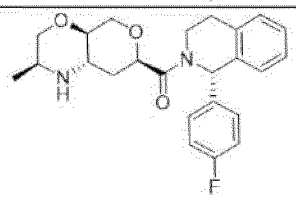
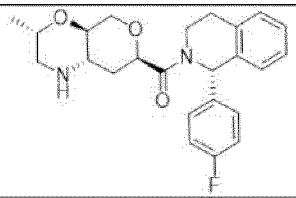
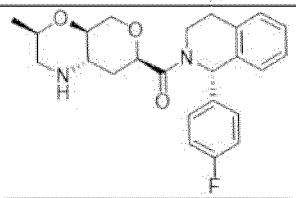
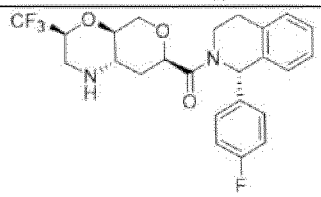
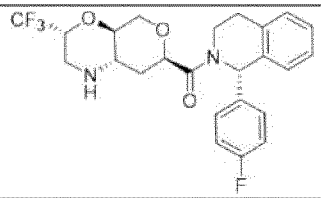
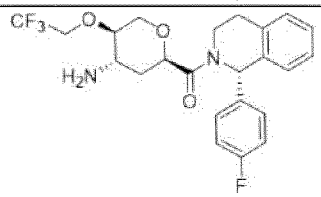
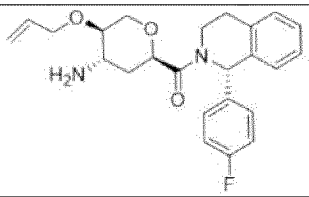
Структура	Соединение №
	5425
	5426
	5427
	5428
	5429
	5430
	5431
	5432

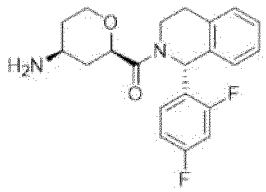
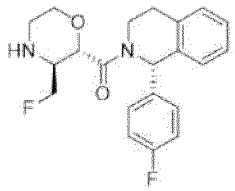
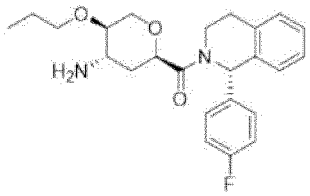
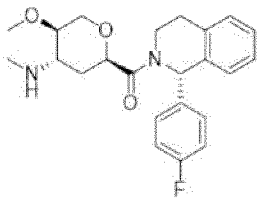
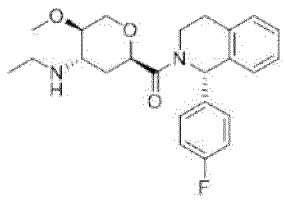
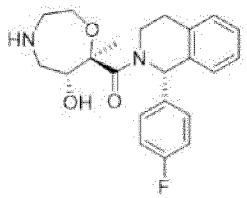
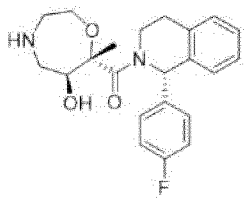
Структура	Соединение №
	5433
	5434
	5435
	5436
	5437
	5438
	5439
	5440
	5441

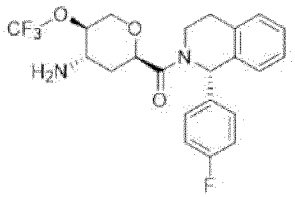
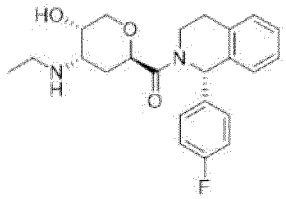
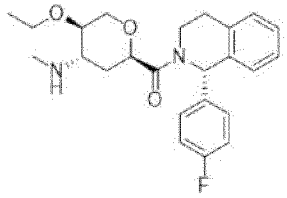
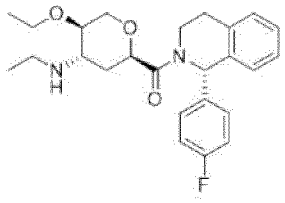
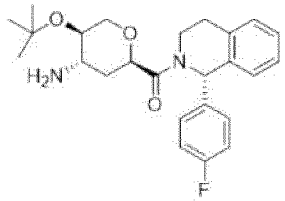
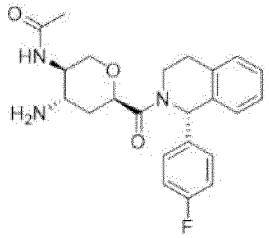
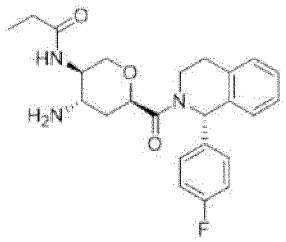
Структура	Соединение №
	5442
	5443
	5444
	5445
	5446
	5447
	5448
	5449

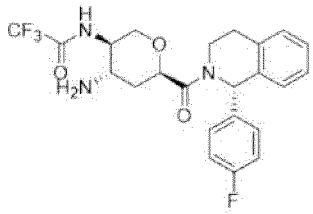
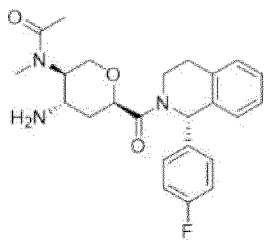
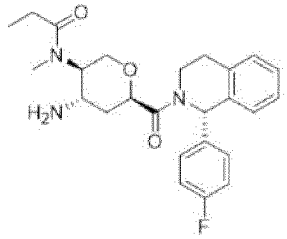
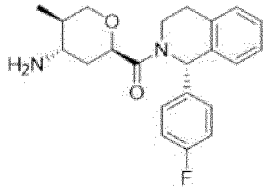
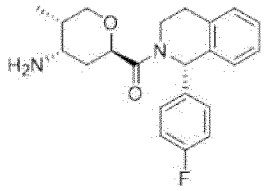
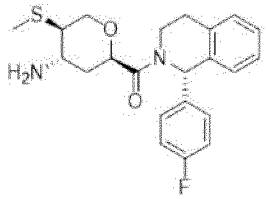
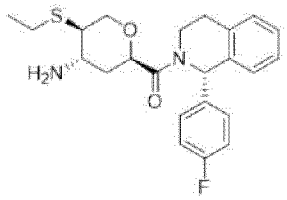
Структура	Соединение №
	5450
	5451
	5452
	5453
	5454
	5455
	5456
	5457
	5458
	5459

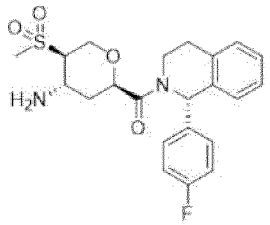
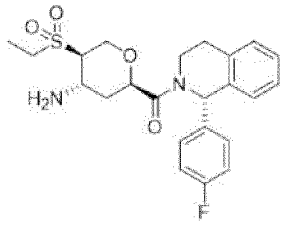
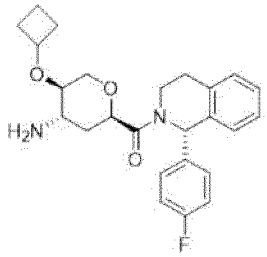
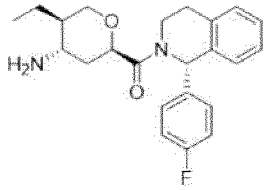
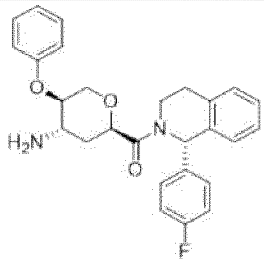
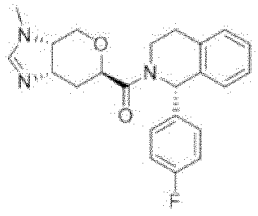
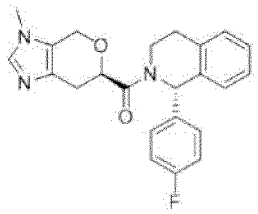
Структура	Соединение №
	5460
	5461
	5462
	5463
	5464
	5465
	5466
	5467

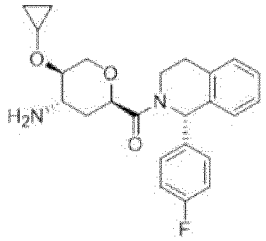
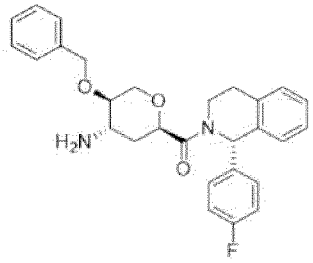
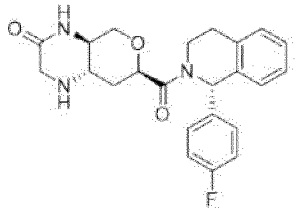
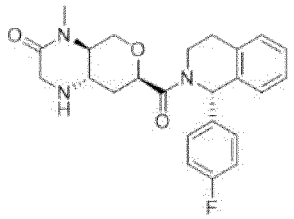
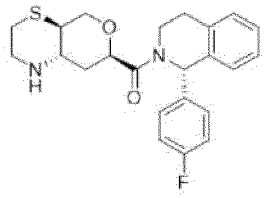
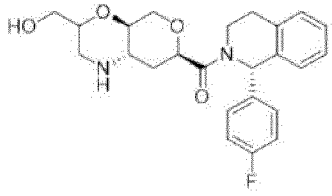
Структура	Соединение №
	5468
	5469
	5470
	5471
	5472
	5473
	5474
	5475
	5476

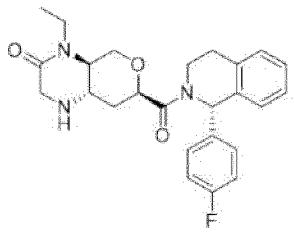
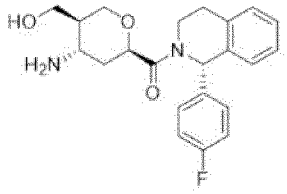
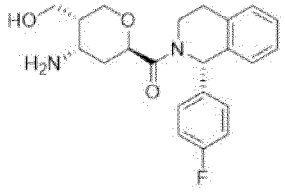
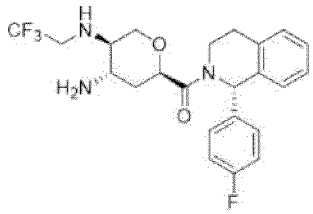
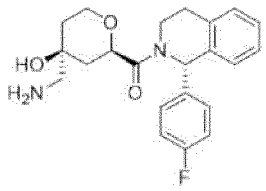
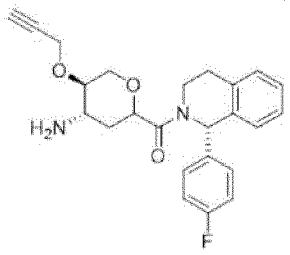
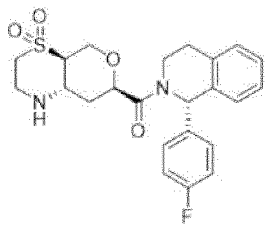
Структура	Соединение №
	5500
	5501
	5502
	5503
	5504
	5505
	5506

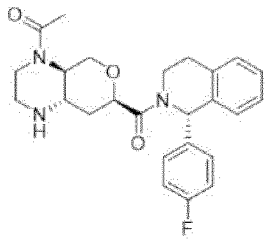
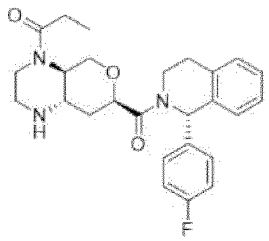
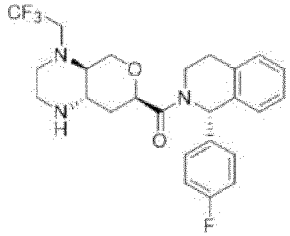
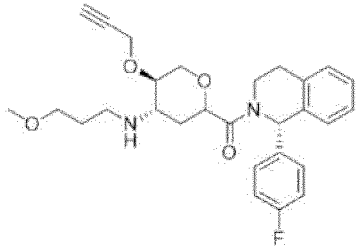
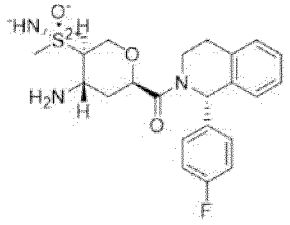
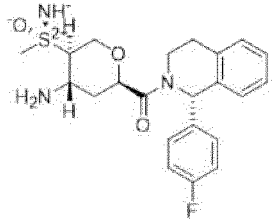
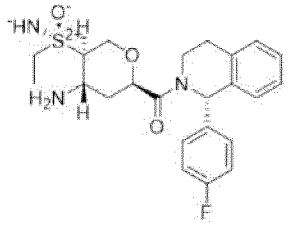
Структура	Соединение №
	5507
	5508
	5509
	5510
	5511
	5512
	5513

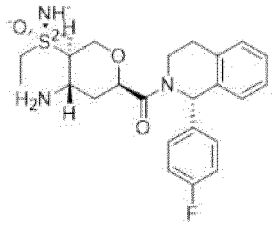
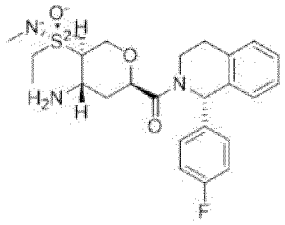
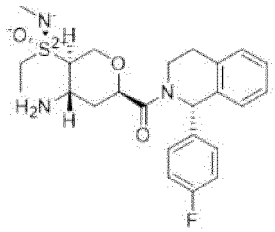
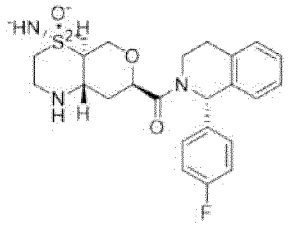
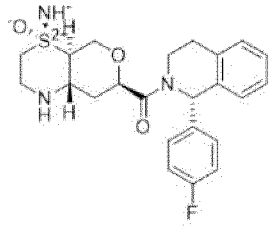
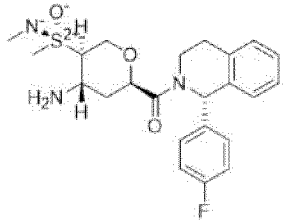
Структура	Соединение №
	5514
	5516
	5517
	5518
	5519
	5520
	5521

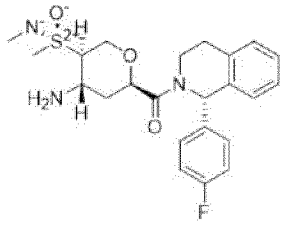
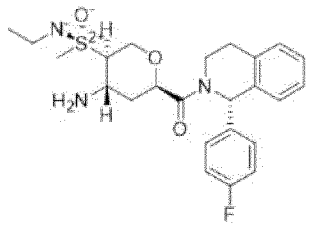
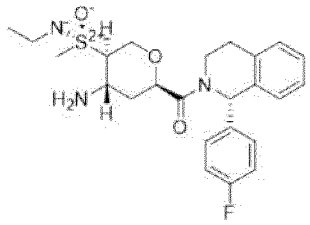
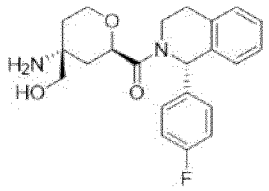
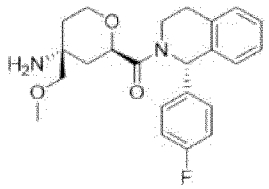
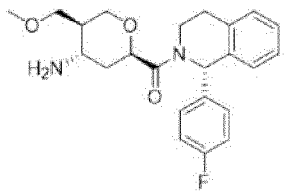
Структура	Соединение №
	5523
	5524
	5525
	5526
	5527
	5528
	5529

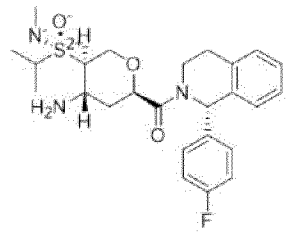
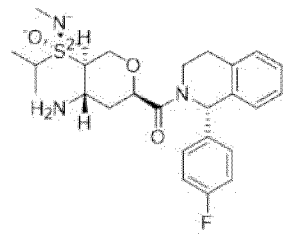
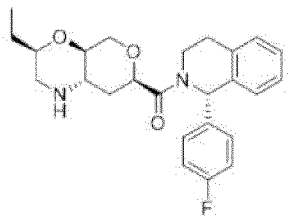
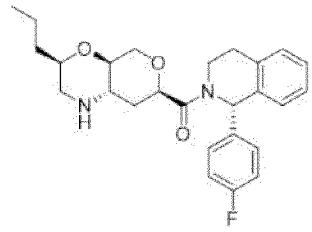
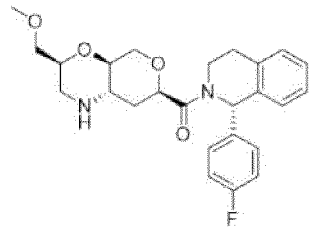
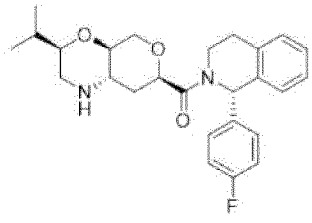
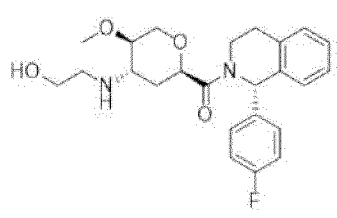
Структура	Соединение №
	5530
	5531
	5532
	5533
	5534
	5535

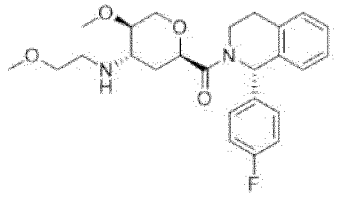
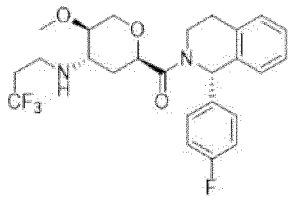
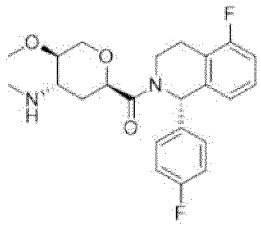
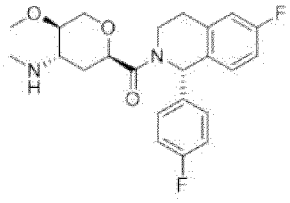
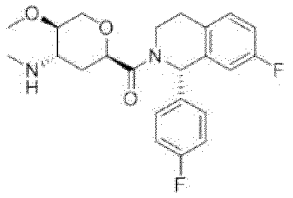
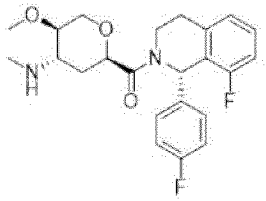
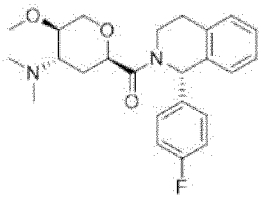
Структура	Соединение №
	5536
	5537
	5538
	5539
	5540
	5541
	5542

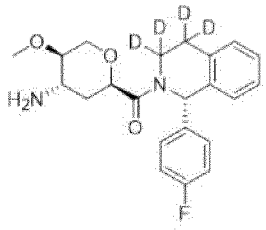
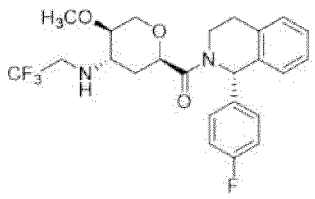
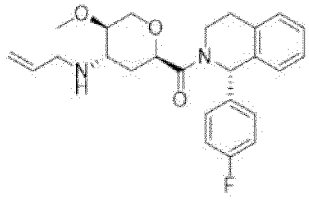
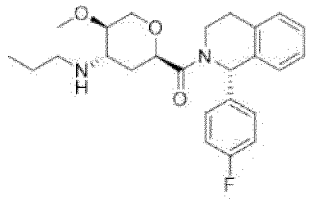
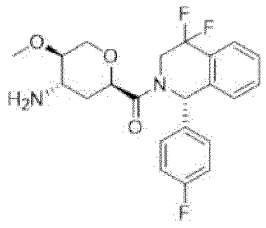
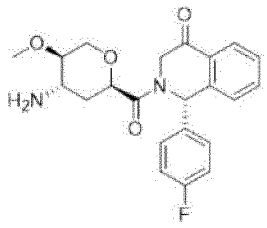
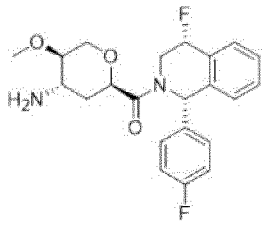
Структура	Соединение №
	5543
	5544
	5545
	5546
	5547
	5548
	5549

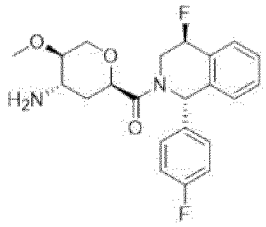
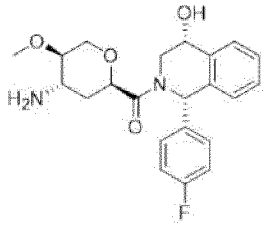
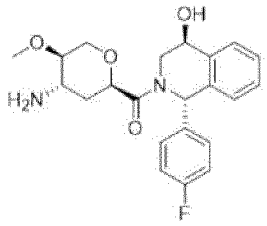
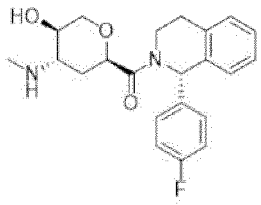
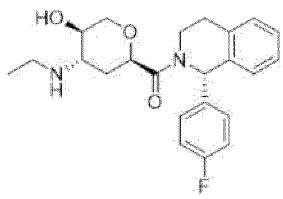
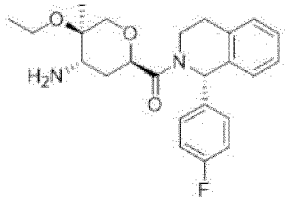
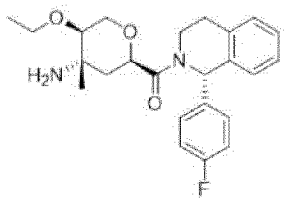
Структура	Соединение №
	5550
	5551
	5552
	5553
	5554
	5555

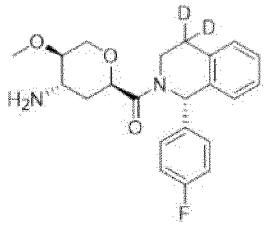
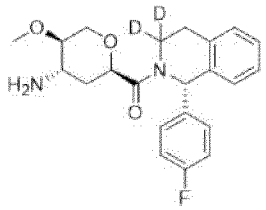
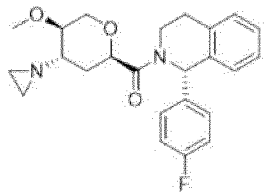
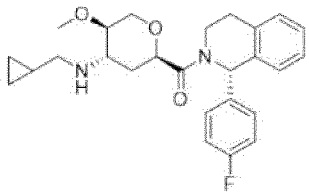
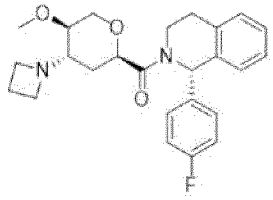
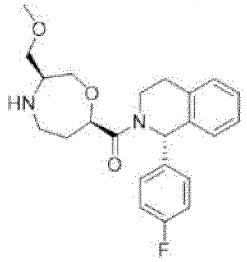
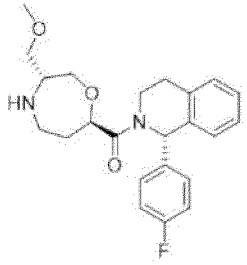
Структура	Соединение №
	5556
	5557
	5558
	5559
	5560
	5561

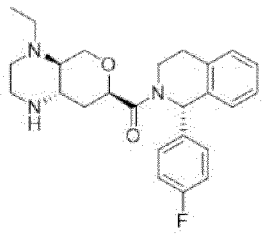
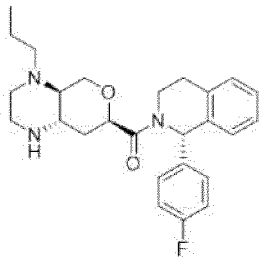
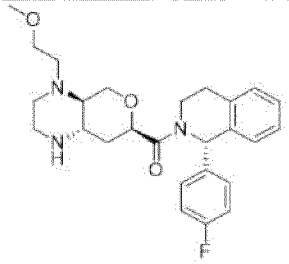
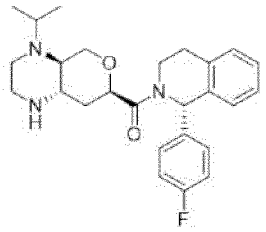
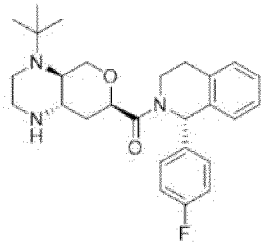
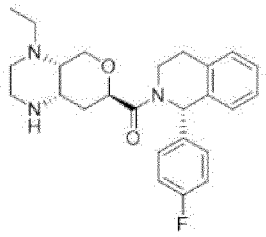
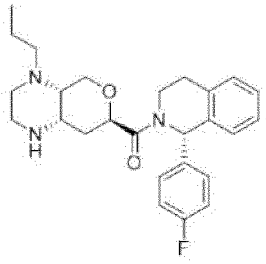
Структура	Соединение №
	5562
	5563
	5564
	5565
	5566
	5567
	5568

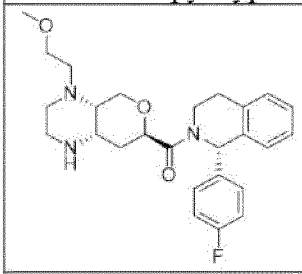
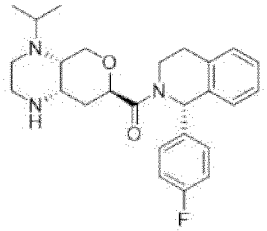
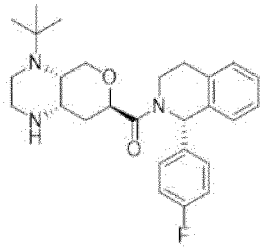
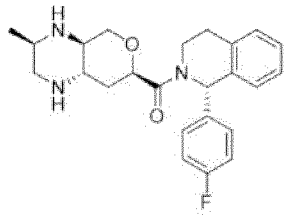
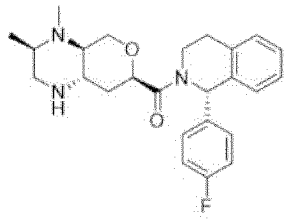
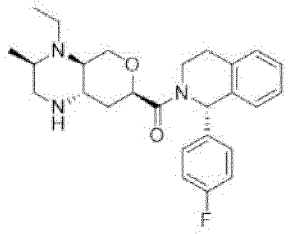
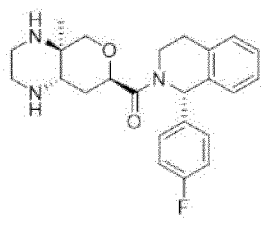
Структура	Соединение №
	5569
	5570
	5571
	5572
	5573
	5574
	5575

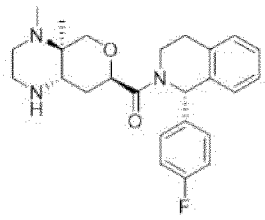
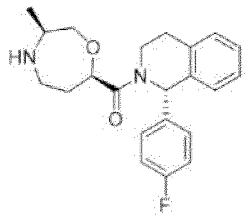
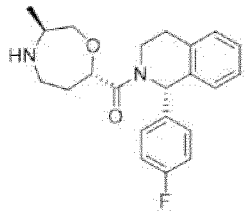
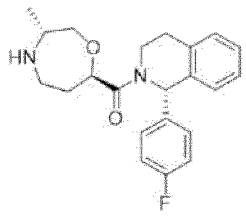
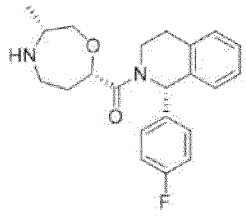
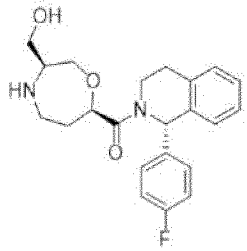
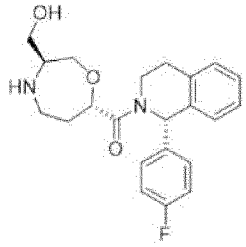
Структура	Соединение №
	5576
	5577
	5578
	5579
	5580
	5581
	5582

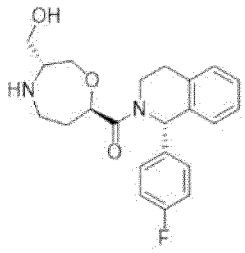
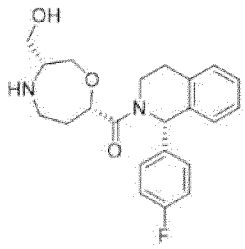
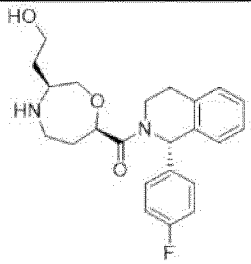
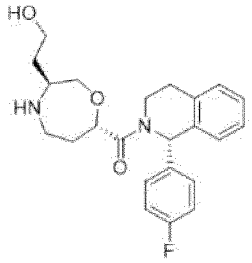
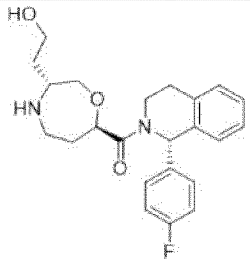
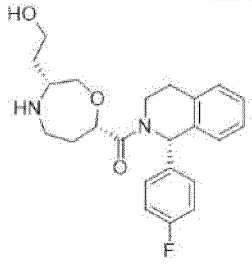
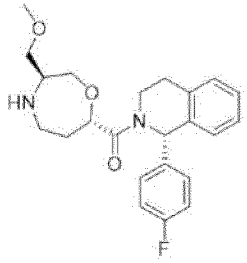
Структура	Соединение №
	5583
	5584
	5585
	5586
	5587
	5588
	5589

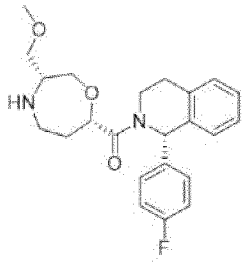
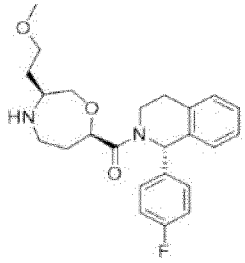
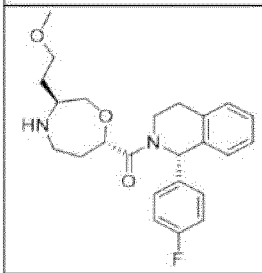
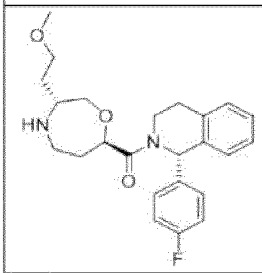
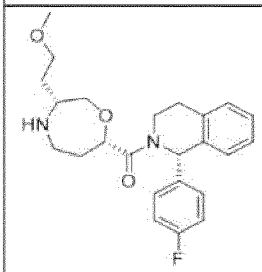
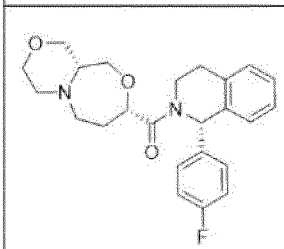
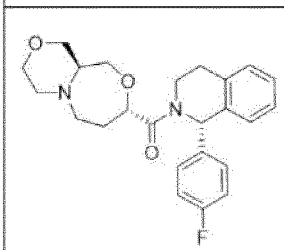
Структура	Соединение №
	5592
	5593
	5594
	5595
	5596
	5597
	5598

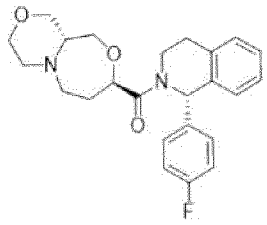
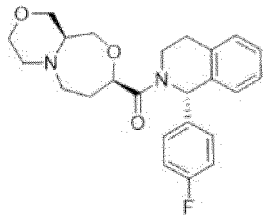
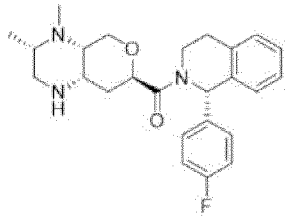
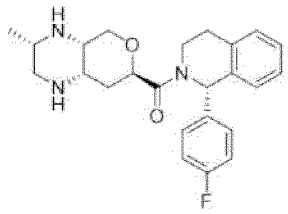
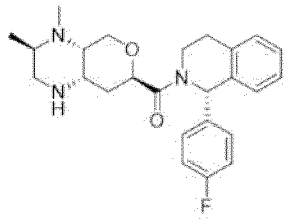
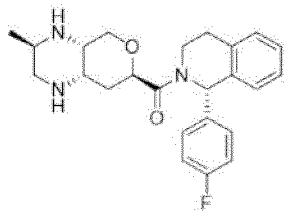
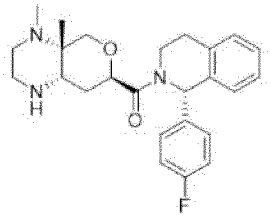
Структура	Соединение №
	5599
	5600
	5601
	5602
	5603
	5604
	5605

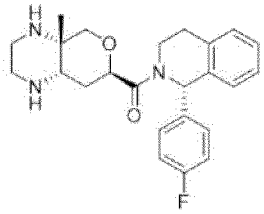
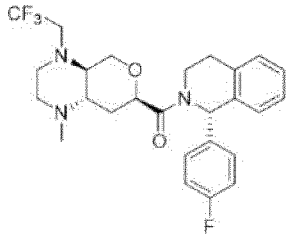
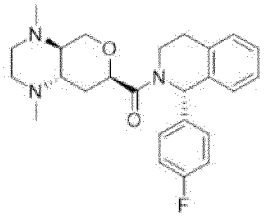
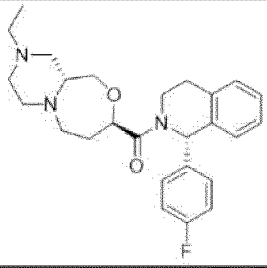
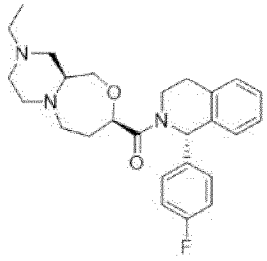
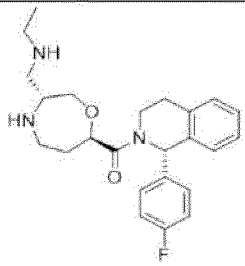
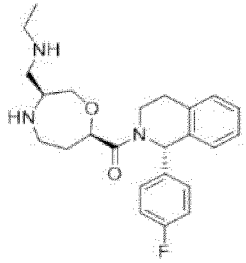
Структура	Соединение №
	5606
	5607
	5608
	5700
	5701
	5702
	5703

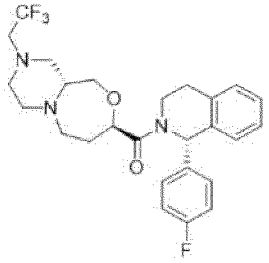
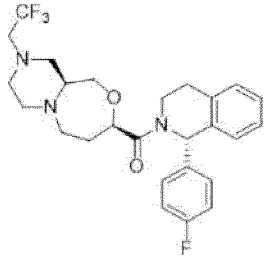
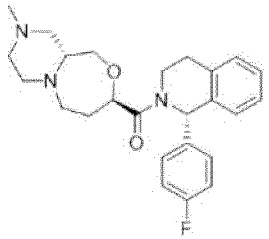
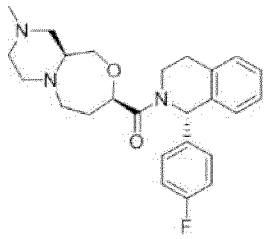
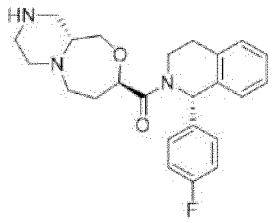
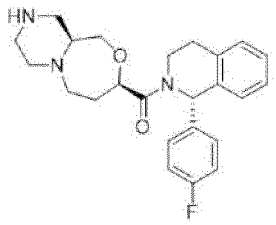
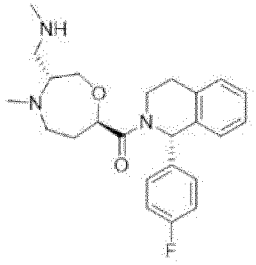
Структура	Соединение №
	5704
	5705
	5706
	5707
	5708
	5710
	5711

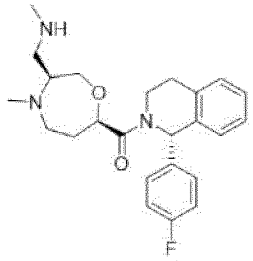
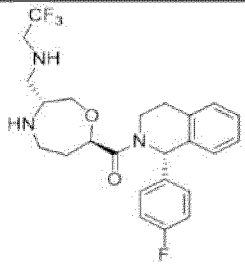
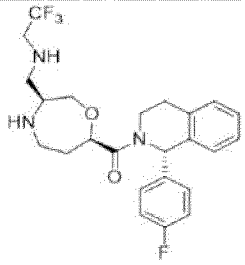
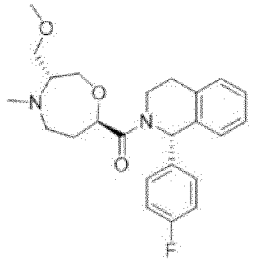
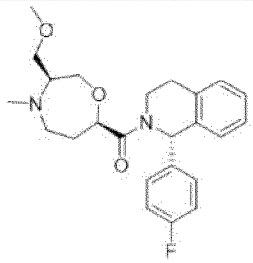
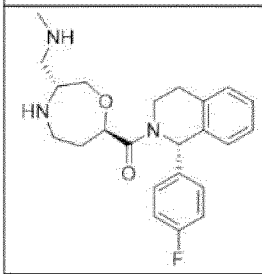
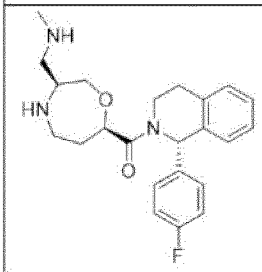
Структура	Соединение №
	5712
	5713
	5714
	5715
	5716
	5717
	5718

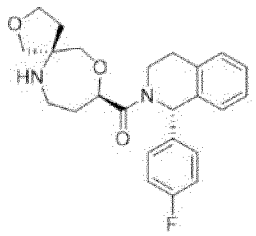
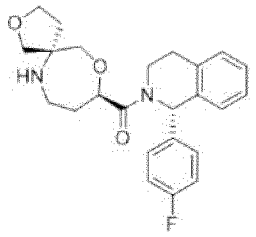
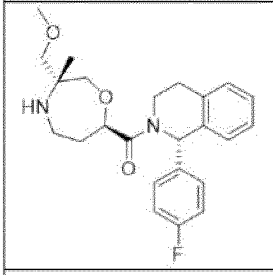
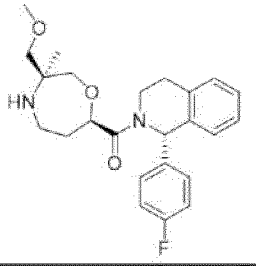
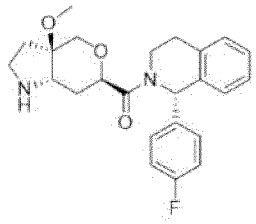
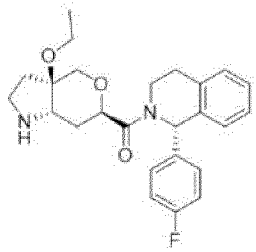
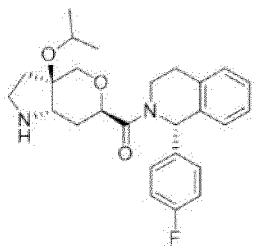
Структура	Соединение №
	5719
	5720
	5721
	5722
	5723
	5724
	5725

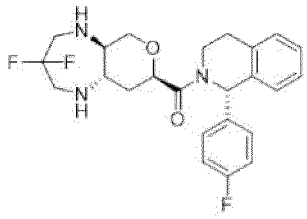
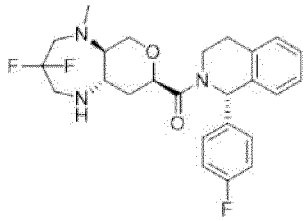
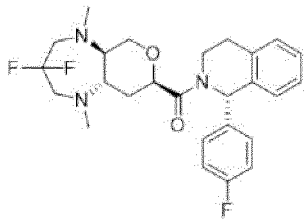
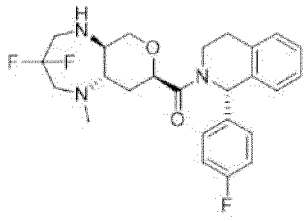
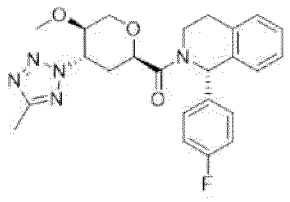
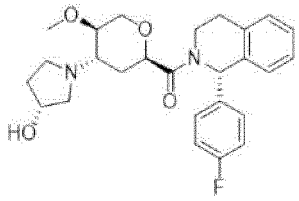
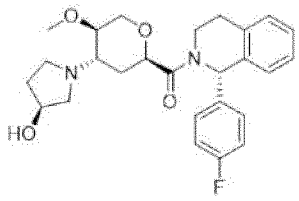
Структура	Соединение №
	5726
	5727
	5728
	5729
	5730
	5731
	5732

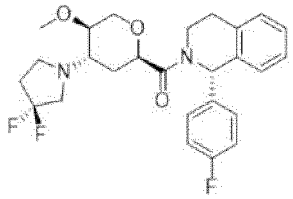
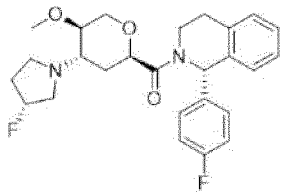
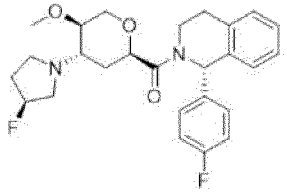
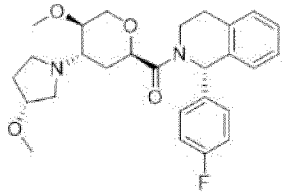
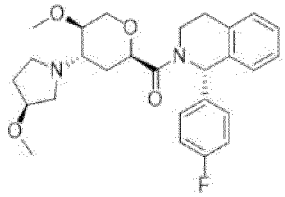
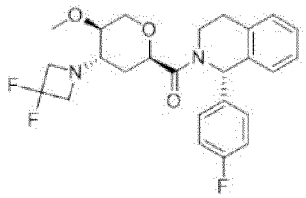
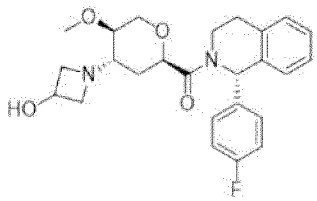
Структура	Соединение №
	5733
	5735
	5737
	5738
	5739
	5740
	5741

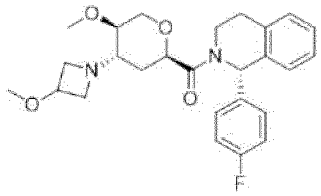
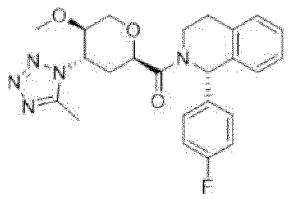
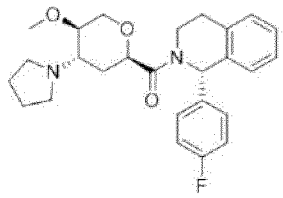
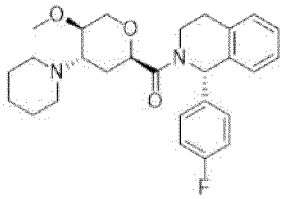
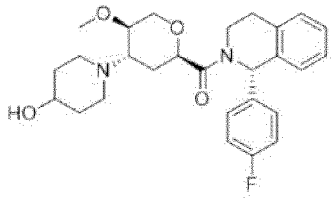
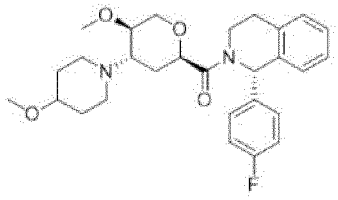
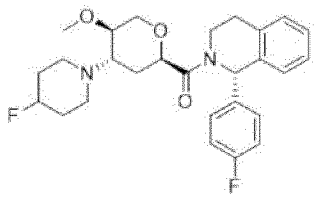
Структура	Соединение №
	5742
	5743
	5744
	5745
	5746
	5747
	5748

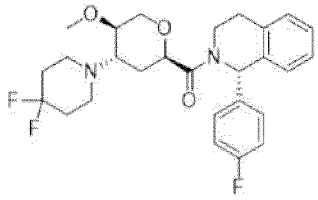
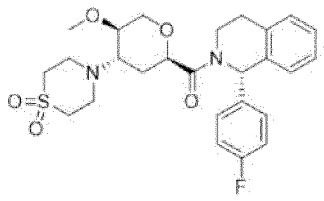
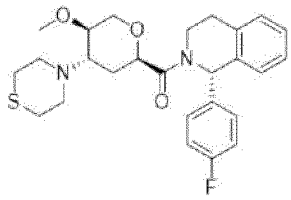
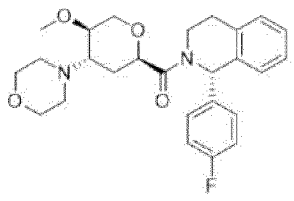
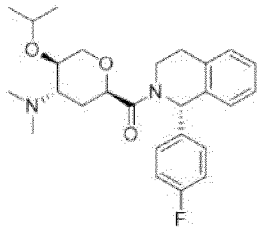
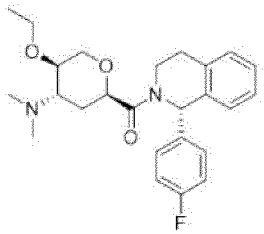
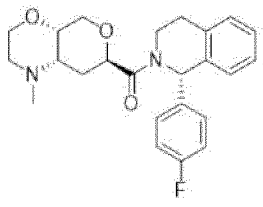
Структура	Соединение №
	5749
	5750
	5751
	5752
	5753
	5754
	5755

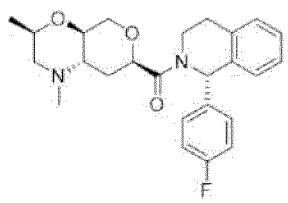
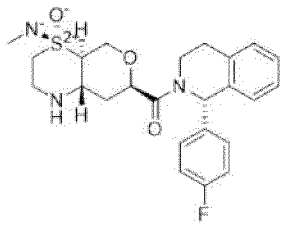
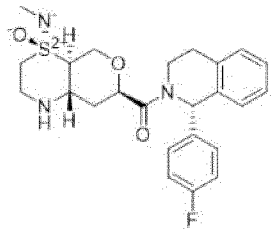
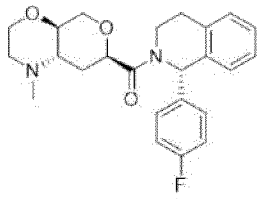
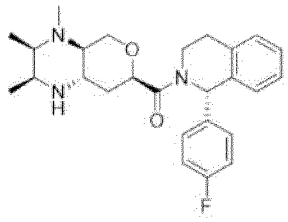
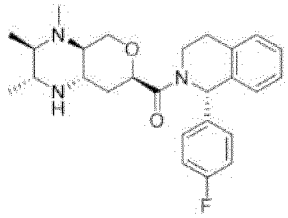
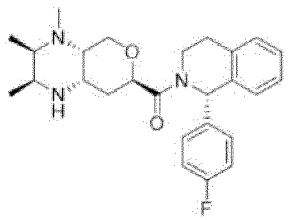
Структура	Соединение №
	5756
	5757
	5758
	5759
	5760
	5761
	5762

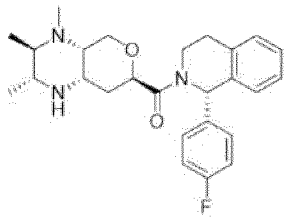
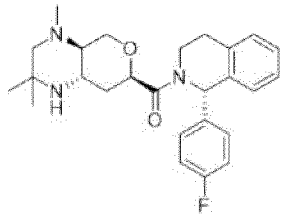
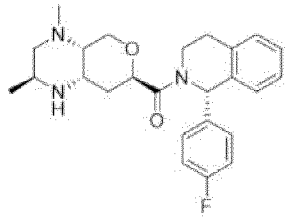
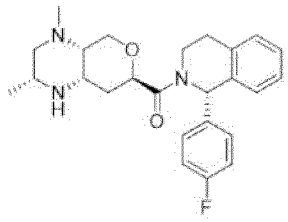
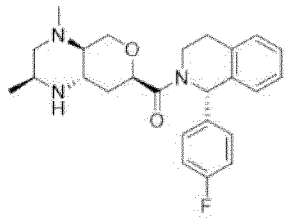
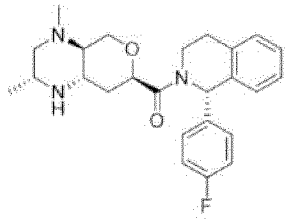
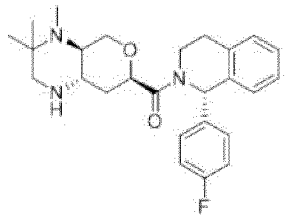
Структура	Соединение №
	5763
	5764
	5765
	5766
	5767
	5768
	5769

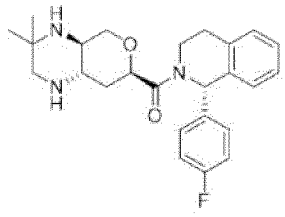
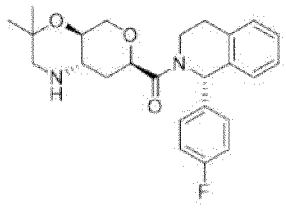
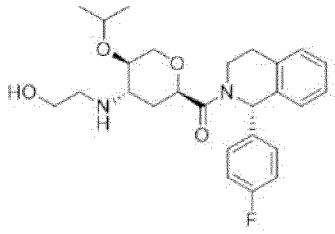
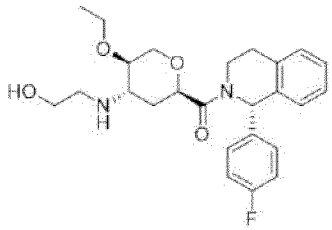
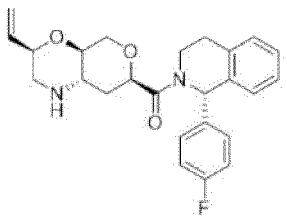
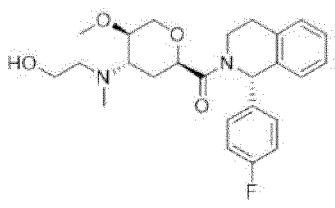
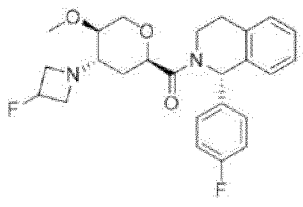
Структура	Соединение №
	5770
	5771
	5772
	5773
	5774
	5775
	5776

Структура	Соединение №
	5777
	5778
	5779
	5780
	5781
	5782
	5783

Структура	Соединение №
	5784
	5785
	5786
	5787
	5788
	5789
	5790

Структура	Соединение №
	5791
	5792
	5793
	5800
	5801
	5802
	5803

Структура	Соединение №
	5804
	5805
	5806
	5807
	5808
	5809
	5810

Структура	Соединение №
	5812
	5814
	5815
	5816
	5817
	5818
	5819

20. Способ лечения связанного с програнулином расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения или соли по любому из пп. 1-19, необязательно где связанное с програнулином расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера (БА), болезнь Паркинсона (БП), боковой амиотрофический склероз (БАС), лобно-височная деменцию (ЛВД), лобно-височная деменцию гранулинового подтипа (ЛВД-ГРН), деменцию с тельцами Леви (ДТЛ), прионную болезнь, болезни двигательных нейронов (БДН), болезнь Хантингтона (БХ), спиноцеребеллярную атаксию (СЦА), спинальную мышечную атрофию (СМА), лизосомную болезнь накопления, нефропатию, заболевание, связанное с включениями и/или нарушением функции C9orf72, TDP-43, FUS, UBQLN2, VCP, CHMP28 и/или MAPT, острое неврологическое расстройство, глиобластому или нейробластому.

По доверенности