

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202392688 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.04.18

(51) Int. Cl. A61K 31/44 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.03.24

(54) НОВЫЕ ЦИКЛОПЕНТА[С]ПИРРОЛ НЕГАТИВНЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ
МОДУЛЯТОРЫ NR2B

(31) 63/166,516

(32) 2021.03.26

(33) US

(86) PCT/US2022/021624

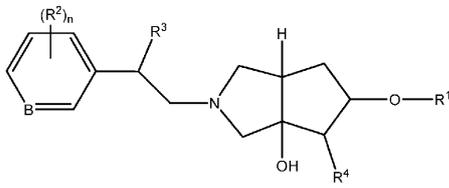
(87) WO 2022/204336 2022.09.29

(71) Заявитель:
НОВАРТИС АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Гардиньер Кевин Мэттью, Хили Марк
Патрик, Джендза Кит, Пань Юэ, Ван
Кейт Япин, Ян Фань (US)

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

(57) Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли



к способу получения соединений по изобретению и к их терапевтическим применениям. Кроме того, настоящее изобретение относится к комбинации фармакологически активных средств и к фармацевтической композиции.

A1

202392688

202392688

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579070EA/030

НОВЫЕ СОДЕРЖАНИЕ ЦИКЛОПЕНТА[С]ПИРРОЛ НЕГАТИВНЫЕ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ МОДУЛЯТОРЫ NR2B

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые селективно модулируют активность рецепторов NR1/NR2B.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Считается, что рецептор NMDA является важным сигнальным механизмом в головном мозге человека. Головной мозг обрабатывает большой объем информации, чтобы позволить людям функционировать, сохраняя информацию из прошлого и анализируя эту информацию в контексте настоящего для ответа и планирования будущего. Эти невероятно сложные вычисления опосредуются на молекулярном уровне непрерывной регуляцией силы синапсов, являющихся узлами для коммуникации между нервными клетками (согласно оценке, их количество составляет приблизительно 60 триллионов в головном мозге человека).

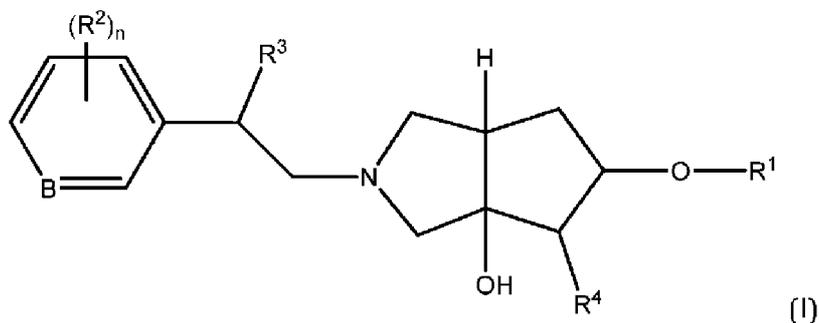
Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в головном мозге, используемым в 80% из этих синапсов. Рецепторы NMDA являются одним из трех классов, которые опосредуют синаптическую передачу с использованием глутамата. Рецепторы NMDA играют ключевую роль в регуляции силы синапсов, т.е. в регуляции синаптической пластичности. Таким образом, рецептор NMDA находится в молекулярном сердце функции головного мозга, и, в частности, когнитивных функций обучения и памяти. На этих фактах основана огромная терапевтическая польза модулирования функции рецепторов NMDA с использованием новых лекарственных средств для лечения широкого диапазона нейропсихиатрических заболеваний и когнитивных дисфункций.

Молекулярная основа функции рецепторов NMDA все в большей степени становится понятной. Рецептор NMDA состоит из четырех белковых субъединиц: двух субъединиц NR1 и двух субъединиц NR2. Субъединица NR1, происходящая из одного гена, экспрессируется по всему головному мозгу и является общей для всех рецепторов NMDA. Однако четыре разных субъединицы NR2, NR2A-D, происходят из разных генов, которые дифференциально экспрессируются в разных областях головного мозга и разными популяциями нейронов в конкретной области. Более того, индивидуальные нейроны могут экспрессировать более одной субъединицы NR2 и индивидуальные рецепторы NMDA, экспрессируемые такими нейронами, могут содержать две одинаковых субъединицы NR2 (например, 2 субъединицы NR2B) или две разных субъединицы (одна субъединица NR2A и одна субъединица NR2B). Таким образом, лекарственное средство, которое селективно модулирует активность одной субъединицы NR2, может действовать на рецепторы, которые экспрессируют две из субъединиц-мишеней или только одну из субъединиц-мишеней. Таким образом, существует потребность в новых способах лечения заболеваний, связанных с рецептором NR1/NR2B.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем описании описаны различные варианты осуществления.

В некоторых аспектах в рамках настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



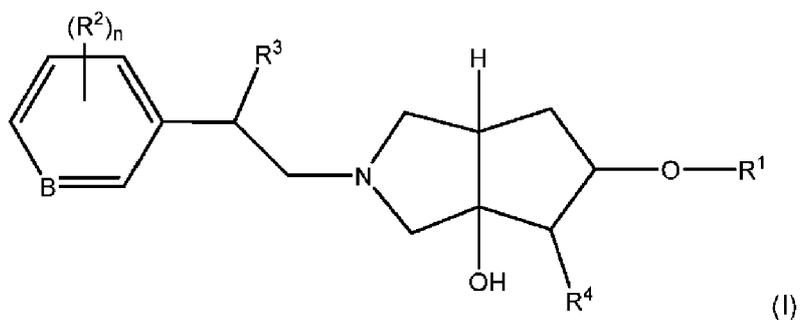
В другом аспекте изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединениям, которые селективно модулируют активность рецепторов NMDA, которые содержат субъединицу NR2B, которые охватывают рецепторы, содержащие две субъединицы NR2B или одну субъединицу NR2B в комбинации с одной другой субъединицей NR2 (т.е. рецепторы NR2A/NR2B, NR2B/NR2C или NR2B/NR2D). Такие соединения могут снижать активность NR2B-содержащих рецепторов NMDA. Также настоящее изобретение относится к терапевтическим применениям таких соединений.

В следующем аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в терапии, в частности, для лечения болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, синдрома Ретта, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, судорожных нарушений, аутизма, расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой X-хромосомы, туберозного склероза, синдрома Дауна, боли, мигрени, звона в ушах, биполярного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), расстройства, связанного с употреблением кокаина, большого депрессивного расстройства, рефрактерной или резистентной к лечению депрессии или суицидальности, включающего введение терапевтически эффективного количества соединения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Таким образом, изобретение относится к соединению формулы (I):



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, трех-семи-членный гетероцикл, фенил, нафтил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

R^2 представляет собой OH, CN, галоген, OR^6 , SH, SR^6 , C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил, NH_2 , NHR^6 , гидроксиг C_{1-6} алкил, $N(R^6)(R^{6'})$, $NHS(O)_2R^6$ или $NHCOR^6$, где R^2 не является OH, когда он находится в пара-положении;

или две группы R^2 вместе с атомами углерода кольца, к которым они присоединены, образуют пяти-семи-членное гетероциклическое кольцо или пяти-шести-членное гетероарильное кольцо;

R^3 представляет собой H, O или OH;

R^4 представляет собой H или OH;

R^5 представляет собой галоген, OH, C_{1-6} алкил, OR^6 , CN, NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)(R^{6'})$, SH, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , SO_2NHR^6 , $SO_2N(R^6)(R^{6'})$, $CONH_2$, $CONHR^6$ или $CON(R^6)(R^{6'})$;

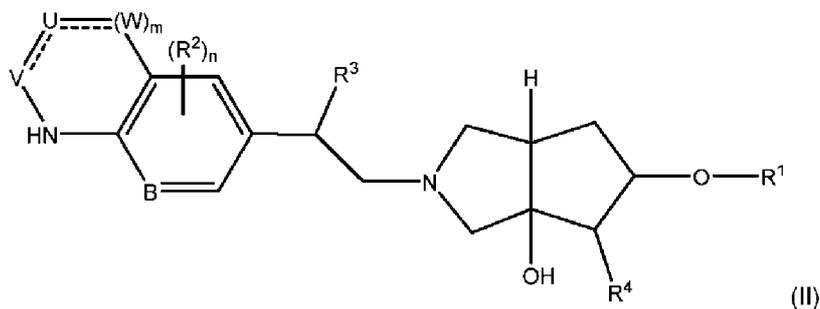
каждый R^6 и $R^{6'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, O- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила и галоген C_{1-6} алкила;

B представляет собой N или CR_x;

каждый R_x независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или галоген; и

каждый n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы II:



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, трех-семи-членный гетероцикл, фенил, нафтил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

R^2 представляет собой OH, CN, галоген, OR^6 , SH, SR^6 , C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил,

NH_2 , NHR^6 , гидрокси C_{1-6} алкил, $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^{6'})$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$ или NHCOR^6 ;

R^3 представляет собой H, O или OH;

R^4 представляет собой H или OH;

R^5 представляет собой галоген, OH, C_{1-6} алкил, OR^6 , CN, NH_2 , NHR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^{6'})$, SH, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , SO_2NHR^6 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^{6'})$, CONH_2 , CONHR^6 или $\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^{6'})$;

каждый R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, O- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила и галоген C_{1-6} алкила;

V представляет собой N или CR_x ;

W представляет собой карбонил, CH или N;

U представляет собой O, S, CR_x или CR_xR_x ;

каждый R_x независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или галоген;

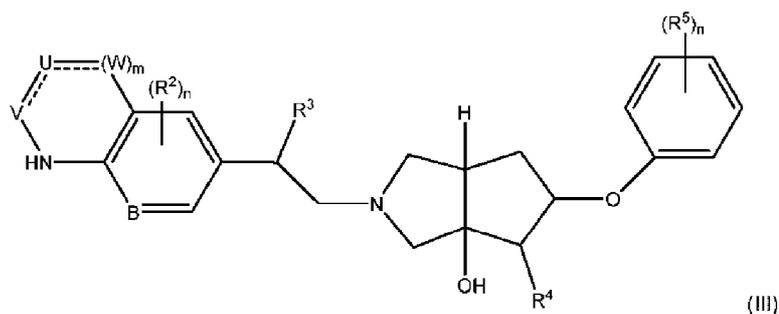
каждый W независимо представляет собой O, CH или CH_2 ;

---- представляет собой необязательную двойную связь;

m равен 0, 1 или 2; и

каждый n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы III:



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^2 представляет собой OH, CN, галоген, OR^6 , SH, SR^6 , C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил, NH_2 , NHR^6 , гидрокси C_{1-6} алкил, $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^{6'})$, $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^6$, NHCOR^6 ;

R^3 представляет собой H, O или OH;

R^4 представляет собой H или OH;

R^5 представляет собой галоген, OH, C_{1-6} алкил, OR^6 , CN, NH_2 , NHR^6 , $\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^{6'})$, SH, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , SO_2NHR^6 , $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^{6'})$, CONH_2 , CONHR^6 и $\text{CON}(\text{R}^6)(\text{R}^{6'})$;

каждый R^6 и $\text{R}^{6'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, O- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила и галоген C_{1-6} алкила;

V представляет собой N или CR_x ;

W представляет собой карбонил, CH или N;

U представляет собой O, S, CR_x или CR_xR_x ;

каждый R_x независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или галоген;

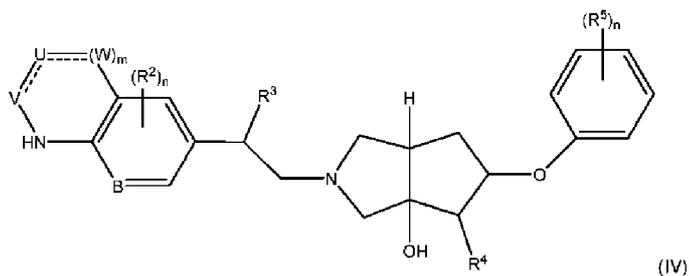
каждый W независимо представляет собой O, CH или CH_2 ;

---- представляет собой необязательную двойную связь;

m равен 0, 1 или 2; и

каждый n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы IV:



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^2 представляет собой галоген;

R^3 представляет собой H или OH;

R^4 представляет собой H или OH;

R^5 представляет собой галоген;

B представляет собой N или CH;

V представляет собой карбонил, CH или N;

U представляет собой O, S, CR_x или CR_xR_x;

каждый R_x независимо представляет собой H, C₁₋₃-алкил или галоген;

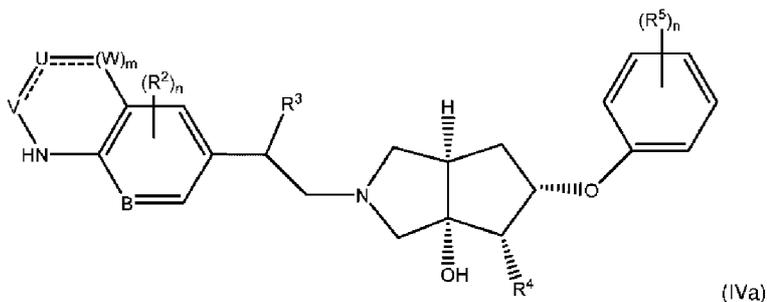
каждый W независимо представляет собой O, CH или CH₂;

---- представляет собой необязательную двойную связь;

m равен 0, 1 или 2; и

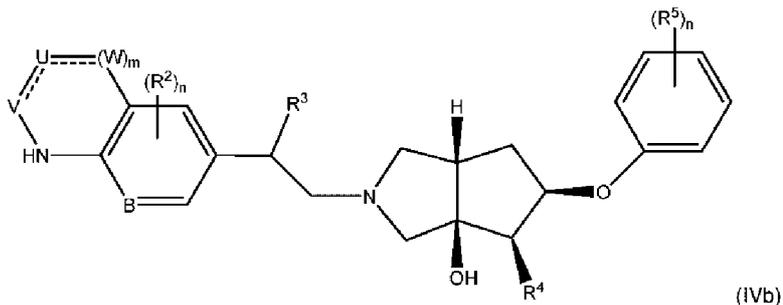
каждый n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы IVa:



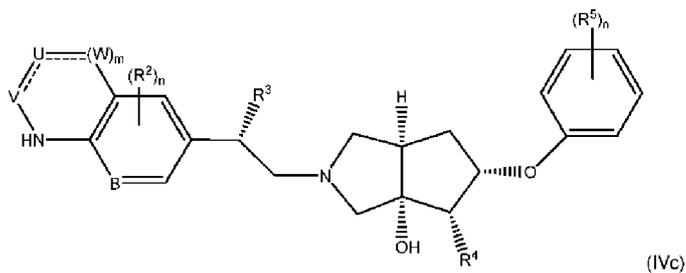
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы IVb:



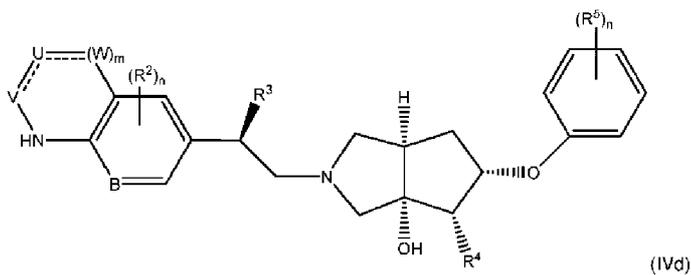
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы IVc:



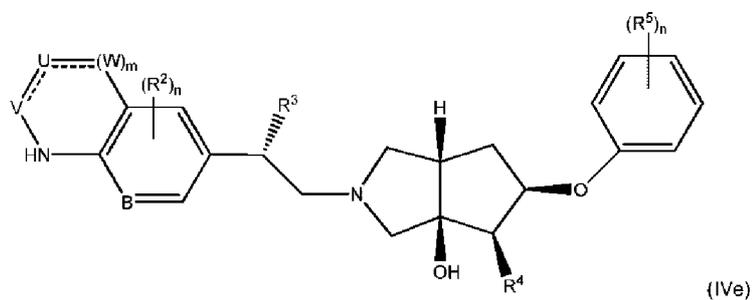
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы IVd:



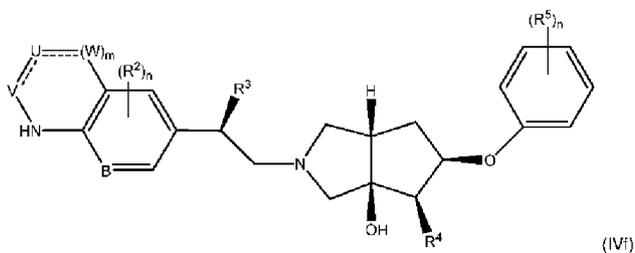
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы IVe:



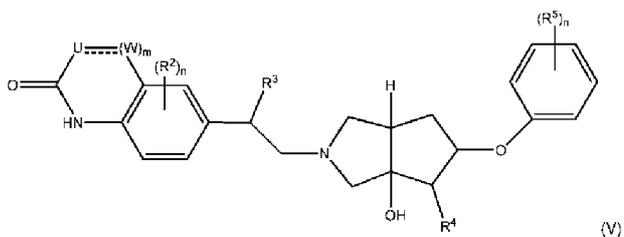
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы IVf:



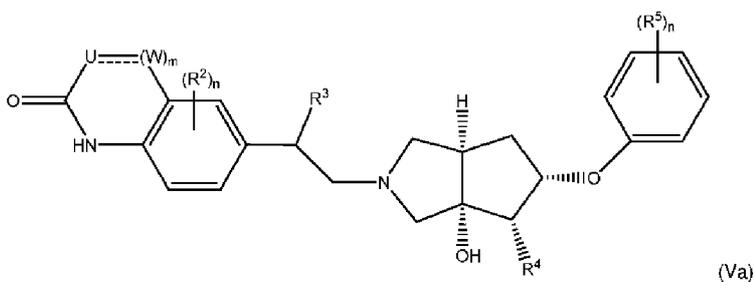
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы V:



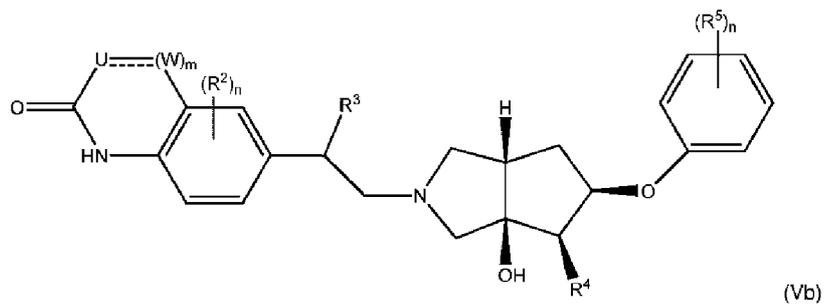
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы Va:



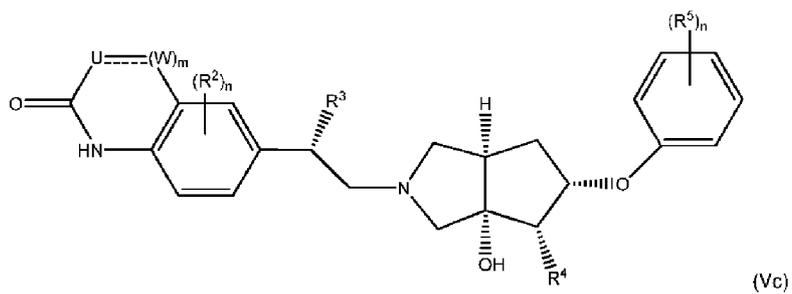
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы Vb:



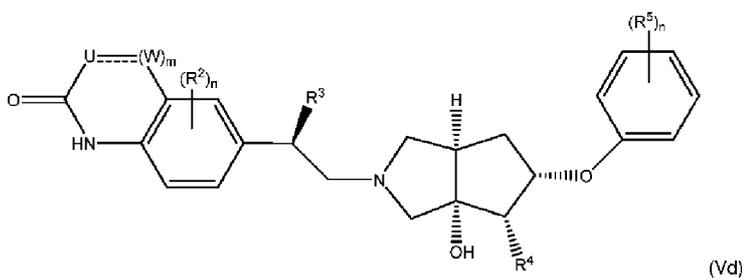
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы Vc:



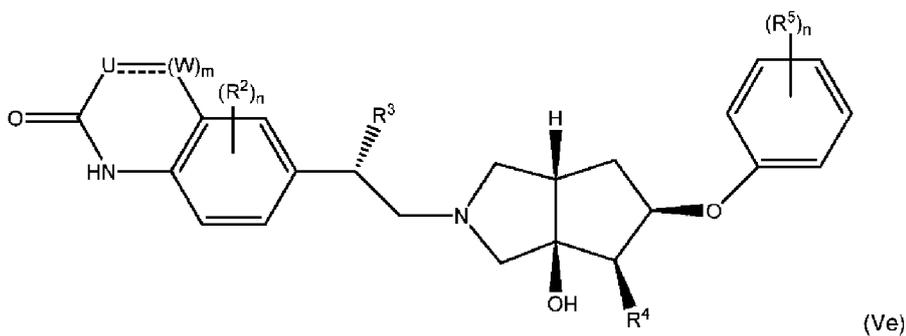
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы Vd:



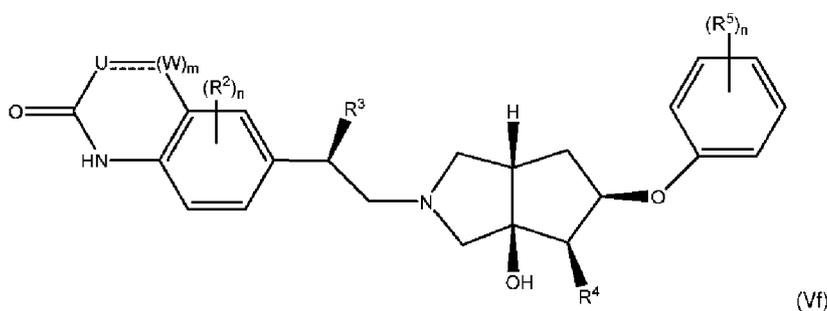
или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы Ve:



или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы Vf:



или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления U представляет собой CR_xR_x , W представляет собой CH_2 .

В другом варианте осуществления U представляет собой CR_xR_x , W представляет собой CH_2 и m равен 1.

В другом варианте осуществления U представляет собой CR_xR_x , W представляет собой CH_2 и m равен 2.

В другом варианте осуществления U представляет собой CR_x , W представляет собой CH и m равен 1.

В другом варианте осуществления U представляет собой CR_xR_x , W представляет собой O и m равен 1.

В другом варианте осуществления U представляет собой CR_xR_x , один W представляет собой O , один W представляет собой CH_2 и m равен 2.

В другом варианте осуществления U представляет собой CR_xR_x и m равен 0.

В другом варианте осуществления U представляет собой O и W представляет собой CH_2 .

В другом варианте осуществления U представляет собой O , и W представляет собой CH_2 , и m равен 1.

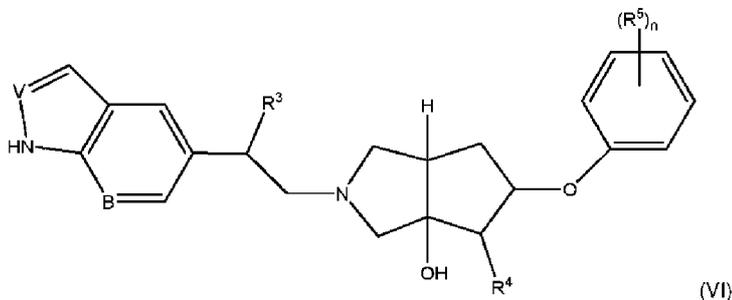
В другом варианте осуществления U представляет собой O , и W представляет собой CH_2 , и m равен 2.

В другом варианте осуществления U представляет собой O и m равен 0.

В другом варианте осуществления U представляет собой S, W представляет собой CH_2 и m равен 1.

В другом варианте осуществления U представляет собой S и m равен 0.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы VI:



или его фармацевтически приемлемой соли, где:

R^3 представляет собой H или OH;

R^4 представляет собой H или OH;

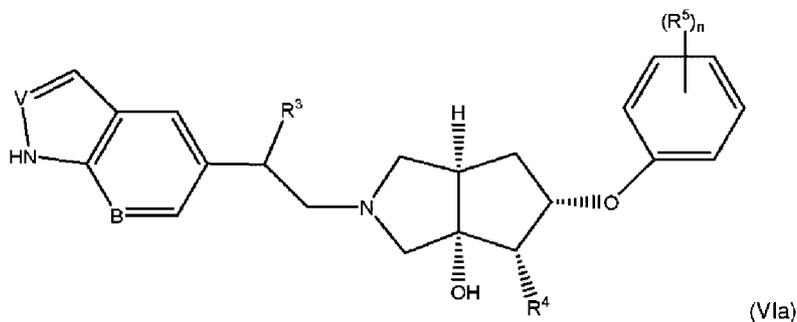
R^5 представляет собой галоген;

V представляет собой CH или N;

B представляет собой N или CH;

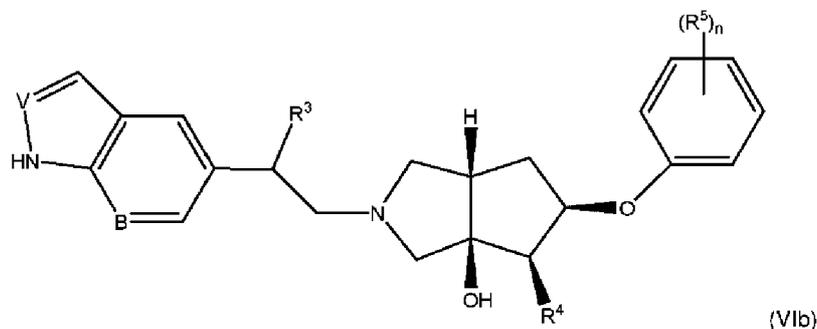
каждый n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

В другом варианте осуществления предусматривается соединение формулы VIa:



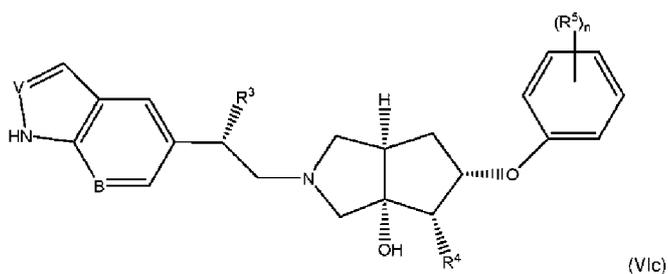
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления предусматривается соединение формулы VIb:



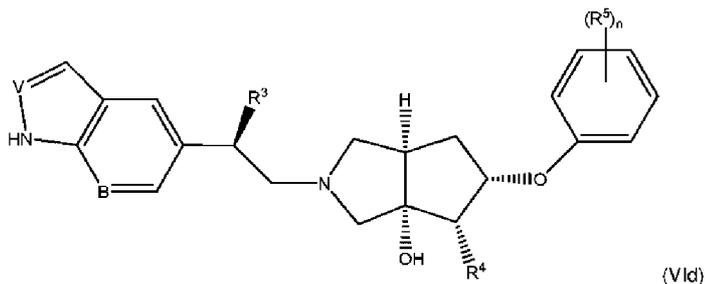
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления предусматривается соединение формулы VIc:



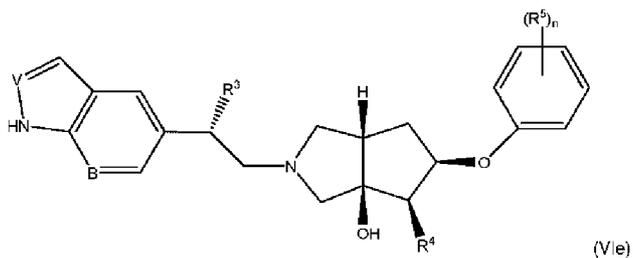
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления предусматривается соединение формулы VIId:



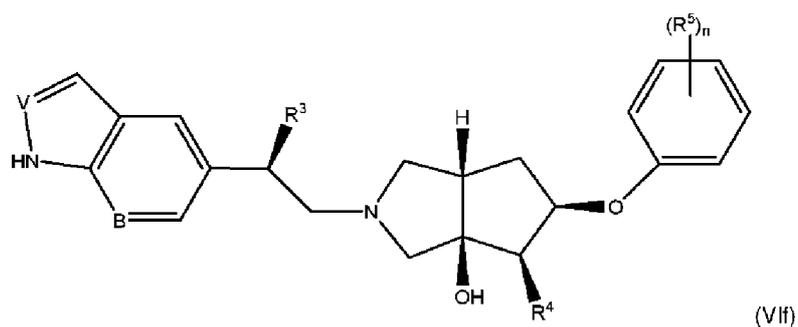
или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления предусматривается соединение формулы VIe:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления предусматривается соединение формулы VIIf:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте осуществления R^2 или R^5 представляет собой F.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой H.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой OH.

В другом варианте осуществления R^4 представляет собой H.

В другом варианте осуществления R^4 представляет собой OH.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой CN, галоген, OR^6 , SH, SR^6 ,

C₁₋₆ алкил, галогенC₁₋₆алкил или гидроксис₁₋₆алкил.

В другом варианте осуществления R² представляет собой галоген, C₁₋₆алкил, галогенC₁₋₆ алкил или гидроксис₁₋₆алкил.

В другом варианте осуществления R² представляет собой галоген, C₁₋₆ алкил или галогенC₁₋₆алкил.

В другом варианте осуществления R⁵ представляет собой галоген, OH, C₁₋₆алкил, OR⁶, CN, SH или SR⁶.

В другом варианте осуществления R⁵ представляет собой галоген, OH, C₁₋₆ алкил или OR⁶.

В другом варианте осуществления R⁵ представляет собой галоген, OH или C₁₋₆алкил.

Конкретные соединения включают:

6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

5-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)индолин-2-он;

5-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)индолин-2-он;

5-((R)-2-((3aS,4S,5S,6aR)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он;

5-((S)-2-((3aS,4S,5S,6aR)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он;

5-((R)-2-((3aR,4R,5R,6aS)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он;

5-((S)-2-((3aR,4R,5R,6aS)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он;

6-((R)-2-((3aS,4S,5S,6aR)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aS,4S,5S,6aR)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((R)-2-((3aR,4R,5R,6aS)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aR,4R,5R,6aS)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-

гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((R)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

8-фтор-6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

8-фтор-6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

8-фтор-6-((R)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

8-фтор-6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

7-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-он;

7-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-он;

6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)хинолин-2(1H)-он;

6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)хинолин-2(1H)-он;

5-фтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

5-фтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

7-фтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

7-фтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-

феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;
 6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-
 2(1H)-он;
 6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-
 2(1H)-он;
 7-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4,5-
 дигидробензо[d][1,3]оксазепин-2(1H)-он;
 7-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-4,5-
 дигидробензо[d][1,3]оксазепин-2(1H)-он;
 5-фтор-7-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-
 он;
 5-фтор-7-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-
 он;
 6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-
 бензо[d][1,3]тиазин-2-он;
 6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-
 бензо[d][1,3]тиазин-2-он;
 6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2H-
 бензо[d][1,3]тиазин-2-он;
 6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2H-
 бензо[d][1,3]тиазин-2-он;
 8-фтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-
 бензо[d][1,3]тиазин-2-он;
 8-фтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-
 бензо[d][1,3]тиазин-2-он;
 6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он;
 6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-

феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он;
 6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3а-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[d]тиазол-2(3H)-
 он;

6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3а-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[d]тиазол-2(3H)-
 он;

Смесь следующих:

(S)-3,8-дифтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

(S)-3,8-дифтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

(R)-3,8-дифтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

(R)-3,8-дифтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

3,8-дифтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)хинолин-2(1H)-он;

3,8-дифтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)хинолин-2(1H)-он;

(3aS,5S,6aR)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((R)-2-гидрокси-2-(1H-индазол-5-
 ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а(1H)-ол;

(3aS,5S,6aR)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((S)-2-гидрокси-2-(1H-индазол-5-
 ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а(1H)-ол;

(3aR,5R,6aS)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((R)-2-гидрокси-2-(1H-индазол-5-
 ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а(1H)-ол;

(3aR,5R,6aS)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((S)-2-гидрокси-2-(1H-индазол-5-
 ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а(1H)-ол;

6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(4-фторфенокси)-3а-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
 2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(4-фторфенокси)-3а-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
 2(1H)-он;

6-((R)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(4-фторфенокси)-3а-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
 2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(4-фторфенокси)-3а-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
 2(1H)-он;

гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((R)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2,5-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2,5-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2,6-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2,6-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((R)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2,6-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2,6-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

8-фтор-6-((R)-2-((3aS,4S,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3а,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

8-фтор-6-((S)-2-((3aS,4S,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3а,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

9-фтор-7-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-он;

9-фтор-7-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-он;

8-фтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

8-фтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

9-фтор-7-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-2(3H)-он;

9-фтор-7-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-2(3H)-он;

8-фтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

8-фтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

5-фтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

5-фтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

8-фтор-6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

8-фтор-6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

7-фтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

7-фтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

5,8-дифтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

5,8-дифтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

7,8-дифтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-

бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

7,8-дифтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[d]оксазол-2(3H)-он;

6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он;

4-фтор-6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он;

4-фтор-6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)бензо[d]тиазол-2(3H)-он;

7-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-он;

7-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-он;

(3aS,4S,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-2-((R)-2-гидрокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3a,4(1H)-диол; и

(3aS,4S,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-2-((S)-2-гидрокси-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3a,4(1H)-диол или из фармацевтически приемлемая соль.

Один из вариантов осуществления относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль.

Другой вариант осуществления относится к способу лечения болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, судорожных нарушений, аутизма, расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой

X-хромосомы, туберозного склероза, синдрома Дауна, биполярного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожного расстройства, большого депрессивного расстройства, рефрактерной или резистентной к лечению депрессии или суицидальности, включающему введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли пациенту, нуждающемуся в лечении.

Другой вариант осуществления относится к способу лечения посттравматического стрессового расстройства (PTSD).

Другой вариант осуществления относится к способу лечения расстройства, связанного с употреблением кокаина.

Другой вариант осуществления относится к способу лечения боли и мигрени.

Другой вариант осуществления относится к способу лечения синдрома Ретта.

Другой вариант осуществления относится к способу лечения звона в ушах.

Если нет иных указаний, термины "соединения по настоящему изобретению" или "соединение по настоящему изобретению" относятся к соединениям формулы (I), ее субформул, и проиллюстрированным соединениям, и к их солям, а также ко всем стереоизомерам (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамерам, таутомерам и изотопно меченым соединениям (включая замены на дейтерий), а также к образуемым ими по их природе частям.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Как используют в рамках изобретения, термины "галоген", "галогенид" или альтернативно "гало" относятся к брому, хлору, фтору или йоду.

Как используют в рамках изобретения, термин " C_{1-6} алкил" относится к прямому или разветвленному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, не обладающему ненасыщенностью, имеющему от одного до шести атомов углерода и присоединяемому к остальной части молекулы через одинарную связь. Термин " C_{1-4} алкил" следует истолковывать соответствующим образом. Примеры C_{1-6} алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, 1-метилэтил (изопропил), н-бутил, н-пентил и 1,1-диметилэтил (трет-бутил).

Как используют в рамках изобретения, термин " C_{3-8} циклоалкил" относится к моноциклическому или полициклическому радикалу, содержащему только атомы углерода и водорода, который имеет от трех до восьми атомов в кольце и может быть насыщенным или частично ненасыщенным. Примеры C_{3-8} циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогептил и циклооктил.

Как используют в рамках изобретения, термин "гидрокси C_{1-6} алкил" относится к C_{1-6} алкильному радикалу, как определено выше, где один из атомов водорода C_{1-6} алкильного радикала заменен на OH. Примеры гидрокси C_{1-6} алкила включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил и 5-гидроксипентил.

Как используют в рамках изобретения, термин "галогенC₁₋₆алкил" относится к C₁₋₆алкильному радикалу, как определено выше, замещенному одним или несколькими галоген-радикалами, как определено выше. Примеры галогенC₁₋₆алкила включают, но не ограничиваются ими, трифторметил, дифторметил, фторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1,3-дибромпропан-2-ил, 3-бром-2-фторпропил и 1,4,4-трифторбутан-2-ил.

Как используют в рамках изобретения, термин "арил" относится к ароматической углеводородной кольцевой системе. Арильные группы представляют собой моноциклические кольцевые системы или бициклические кольцевые системы. Моноциклическое арильное кольцо относится к фенилу. Бициклические арильные кольца относятся к нафтилу. Арильные группы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, как определено в формуле (I).

Как используют в рамках изобретения, термин "гетероциклический" или "гетероциклильный" относится к 3-8-членному насыщенному или частично ненасыщенному моноциклическому или бициклическому кольцу, содержащему от 1 до 5 гетероатомов. Гетероциклические кольцевые системы не являются ароматическими. Гетероциклические группы, содержащие более одного гетероатома, могут содержать разные гетероатомы. "Гетероциклический" включает кольцевые системы, где атом углерода окислен с образованием циклической кетонной или лактамной группы. "Гетероциклический" также включает кольцевые системы, где атом серы окислен с образованием SO или SO₂. Гетероциклические группы могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями, как определено в формуле (I). Гетероциклические группы представляют собой моноциклические, спиро, или конденсированные, или мостиковые бициклические кольцевые системы. Моноциклический гетероцикл имеет от 3 до 7 атомов кольца, если не определено иначе. Примеры моноциклических гетероциклических групп включают тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дितिанил, пиперазинил, пиперидинил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, имидазолинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, оксатиоланил, дитиоланил, 1,3-диоксанил, 1,3-дितिанил, оксатианил, тиоморфолинил и т.п. Конденсированные гетероциклические кольцевые системы имеют от 8 до 11 атомов кольца и включают группы, где гетероциклическое кольцо конденсировано с фенилом или моноциклическим гетероарильным кольцом. Примеры конденсированных гетероциклических колец включают 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-онил, индолин-2-онил, хинолин-2(1H)-онил, 1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-онил, 4,5-дигидробензо[d][1,3]оксазепин-2(1H)-онил, 1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]тиазин-2-онил, бензо[d]тиазол-2(3H)-онил, бензо[d]оксазол-2(3H)-онил, 1H-индазол, 1H-индолил и т.п.

Как используют в рамках изобретения, термин "гетероарил" относится к ароматической кольцевой системе, содержащей от 1 до 5 гетероатомов. Гетероарильные группы, содержащие более одного гетероатома, могут содержать разные гетероатомы. Гетероарильные группы необязательно могут быть замещены одним или несколькими заместителями, как определено в формуле (I). Гетероарильные группы представляют собой

моноциклические кольцевые системы или представляют собой конденсированные бициклические кольцевые системы. Моноциклические гетероарильные кольца имеют от 5 до 6 атомов кольца. Бициклические гетероарильные кольца имеют от 8 до 10 членов кольца. Гетероарил включает, но не ограничивается ими, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, фуранил, фуранзанил, тиенил, триазолил, пиридилил, пиримидинил, пиридазинил, триазинил, тетраазинил, тетразолил, индонил, изоиндолил, индолизинил, индазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензимидазолил, бензопиранил, бензопиранил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиенил и нафтиридинил.

В зависимости от выбора исходных материалов и методик, соединения могут присутствовать в форме одного из возможных стереоизомеров или в качестве их смесей, например, в качестве чистых оптических изомеров или в качестве стереоизомерных смесей, таких как рацематы и диастереоизомерные смеси, в зависимости от количества асимметричных атомов углерода. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные стереоизомеры, включая рацемические смеси, диастереомерные смеси и оптически чистые формы. Оптически активные (R)- и (S)-стереоизомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены с использованием общепринятых способов. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может иметь E- или Z-конфигурацию. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Подразумевается, что все таутомерные формы также включены.

Как используют в рамках изобретения, термины "соль" или "соли" относятся к кислотно-аддитивной или основно-аддитивной соли соединения по настоящему изобретению. "Соли", в частности, включают "фармацевтически приемлемые соли". Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства соединений по изобретению и которые, как правило, не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения. Во многих случаях соединения по настоящему изобретению способны образовывать кислотные и/или основные соли вследствие присутствия амино- и/или карбоксильных групп или групп, сходных с ними.

Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами.

Неорганические кислоты, которые могут образовывать соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т.п.

Органические кислоты, которые могут образовывать соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, виннокаменную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту,

метансульфоновою кислоту, этансульфоновою кислоту, толуолсульфоновою кислоту, сульфосалициловою кислоту и т.п.

Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

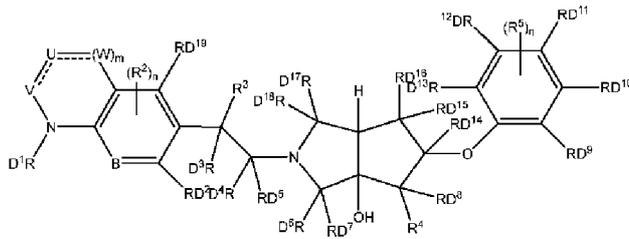
Неорганические основания, которые могут образовывать соли, включают, например, соли аммония и металлы из столбцов I-XII периодической таблицы. В определенных вариантах осуществления соли образованы из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, которые могут образовывать соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины, основные ионообменные смолы и т.п. Определенные органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтанолламин, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и трометамин.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям по настоящему изобретению в солевой форме ацетата, аскорбата, адипата, аспартата, бензоата, безилата, бромида/гидробромида, бикарбоната/карбоната, бисульфата/сульфата, камфорсульфоната, капрата, хлорида/гидрохлорида, хлортеофиллоната, цитрата, этандисульфоната, fumarата, глицерата, глюконата, глюкуроната, глутамата, глутарата, гликолята, гиппурата, гидройодида/йодида, изетионата, лактата, лактобионата, лаурилсульфата, малата, малеата, малоната, миндалята, мезилата, метилсульфата, муката, нафтоата, напсилата, никотината, нитрата, октадеcanoата, олеата, оксалата, пальмитата, памоата, фосфата/гидрофосфата/дигидрофосфата, полигалактоуроната, пропионата, себаката, стеарата, сукцината, сульфосалицилата, сульфата, тартрата, тозилата, трифенатата, трифторацетата или ксинафоата.

Также подразумевается, что любая формула, приведенная в настоящем описании, отображает немеченные формы, а также изотопно меченные формы соединений. Изотопно меченные соединения имеют структуры, соответствующие формулам, приведенным в настоящем описании, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим определенную атомную массу или массовое число. Изотопы, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают, например, изотопы водорода.

Например, соединение формулы (IV) является дейтерированным, как показано для соединения формулы (IVg):



(IVg)

или его фармацевтически приемлемой соли, где R^5 , R^2 и n являются такими, как определено для формулы (I), с RD^1 по RD^{17} независимо представляют собой H или D, и R^3 , R^4 независимо представляют собой H, D или OH; V представляет собой карбонил, CH, CD или N; U представляет собой O, S, CR_x, CR_xR_x; каждый R_x независимо представляет собой H, D, C₁₋₃алкил или галоген; каждый W независимо представляет собой O, CH, CD, CH₂ или CD₂; и B представляет собой N, CH или CD.

Кроме того, включение определенных изотопов, в частности дейтерия (т.е. ^2H или D), может обеспечить определенные терапевтические преимущества вследствие более высокой метаболической стабильности, например, увеличенного времени полужизни *in vivo*, или снижения требуемых дозировок, или повышения терапевтического индекса или переносимости. Понятно, что дейтерий в этом контексте считается заместителем соединения по настоящему изобретению. Концентрация дейтерия может определяться коэффициентом изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения", как используют в рамках изобретения, означает соотношение между встречаемостью изотопа и природной встречаемостью определенного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению обозначается как дейтерий, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (включение дейтерия 52,5% для каждого обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (включение дейтерия 60%), по меньшей мере 4500 (включение дейтерия 67,5%), по меньшей мере 5000 (включение дейтерия 75% дейтерий), по меньшей мере 5500 (включение дейтерия 82,5%), по меньшей мере 6000 (включение дейтерия 90%), по меньшей мере 6333,3 (включение дейтерия 95%), по меньшей мере 6466,7 (включение дейтерия 97%), по меньшей мере 6600 (включение дейтерия 99% дейтерий) или по меньшей мере 6633,3 (включение дейтерия 99,5%). Следует понимать, что термин "коэффициент изотопного обогащения" может применяться к любому изотопу аналогично тому, как описано для дейтерия.

Другие примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , соответственно. Таким образом, следует понимать, что изобретение охватывает соединения, которые включают один или несколько из вышеупомянутых изотопов, включая, например, радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , или соединения, в которых присутствуют нерадиоактивные изотопы, такие как ^2H и ^{13}C . Такие изотопно меченные соединения

являются пригодными в метаболических испытаниях (с ^{14}C), исследованиях кинетики реакции (например, с ^2H или ^3H), способах детекции или визуализации, таких как позитронная эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F или меченное соединение может быть особенно желательным для исследований PET или SPECT. Изотопно меченные соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены общепринятыми способами, известными специалистам в данной области или посредством процессов, аналогичных процессам, описанным в прилагаемых примерах и способах получения, с использованием соответствующих изотопно меченных реагентов вместо немеченного реагента, использованного ранее.

Как используют в рамках изобретения, термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли вместе по меньшей мере с одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, пригодной для перорального или парентерального введения.

Как используют в рамках изобретения, термин "фармацевтически приемлемый носитель" относится к веществу, пригодному для получения или применения фармацевтической композиции и включает, например, подходящие разбавители, растворители, дисперсионные среды, поверхностно-активные вещества, антиоксиданты, консерванты, обеспечивающие изотоничность средства, буферные средства, эмульгаторы, замедляющие всасывание средства, соли, стабилизаторы лекарственных средств, связующие вещества, эксципиенты, разрыхлители, смазывающие вещества, смачивающие вещества, подсластители, вкусовые добавки, красители и их комбинации, как известно специалистам в данной области (см., например, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp.1049-1070).

Термин "терапевтически эффективное количество" соединения по настоящему изобретению относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое индуцирует биологический или медицинский ответ у индивидуума, например, снижение или ингибирование активности фермента, рецептора, ионного канала или белка или смягчение симптомов, облегчение состояния, замедление или отсрочивание прогрессирования заболевания или предупреждение заболевания и т.д. В одном варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по настоящему изобретению, которое при введении индивидууму является эффективным для (1) по меньшей мере частичного облегчения, предупреждения и/или смягчения состояния, или нарушения, или заболевания (i), опосредуемого рецептором NR2B, или (ii) ассоциированного с активностью рецептора NR2B, или (iii) характеризующегося активностью (нормальной или аномальной) рецептора NR2B; или (2) снижения или ингибирования активности рецептора NR2B; или (3) снижения или ингибирования экспрессии рецептора NR2B. В другом варианте осуществления термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения по

настоящему изобретению, которое при введении в клетку, или ткань, или неклеточный биологический материал, или среду, является эффективным для по меньшей мере частичного снижения или ингибирования активности рецептора NR2B; или по меньшей мере частичного снижения или ингибирования экспрессии рецептора NR2B. Значение термина "терапевтически эффективное количество", как проиллюстрировано в приведенном выше варианте осуществления для рецептора NR2B, также применимо в том же значении к любым другим соответствующим белкам/пептидам/ферментам/рецепторам/ионным каналам, таким как рецептор NMDA и т.п.

Как используют в рамках изобретения, термин "индивидуум" относится к приматам (например, людям, мужского или женского пола), собакам, кроликам, морским свинкам, свиньям, крысам и мышам. В определенных вариантах осуществления индивидуумом является примат. В других вариантах осуществления индивидуумом является человек.

Как используют в рамках изобретения, термины "ингибировать", "ингибирование" или "ингибирующий" относятся к снижению или подавлению данного состояния, симптома, или нарушения, или заболевания, или значительному снижению исходной активности для биологической активности или процесса.

Как используют в рамках изобретения, термины "лечить", "проведение лечения" или "лечение" любого заболевания или нарушения относятся к облегчению или смягчению заболевания или нарушения (т.е. замедлению или остановке развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов); или облегчению или смягчению по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированного с заболеванием или нарушением, включая те, которые могут быть незаметными для пациента.

Как используют в рамках изобретения, термин "предупреждать", "проведение предупреждения" или "предупреждение" любого заболевания или нарушения относится к профилактическому лечению заболевания или нарушения; или замедлению возникновения или прогрессирования заболевания или нарушения.

Как используют в рамках изобретения, индивидуум "нуждается в" лечении, если такой индивидуум получит пользу от такого лечения с биологической, медицинской точки зрения или с точки зрения качества жизни.

Как используют в рамках изобретения, следует понимать, что форма единственного числа, используемая в контексте настоящего изобретения (особенно в контексте формулы изобретения) охватывает как форму единственного числа, так и форму множественного числа, если в настоящем описании нет иных указаний или если контекст этому явно не противоречит.

Все способы, описанные в настоящем описании, могут быть выполнены в любом подходящем порядке, если в настоящем описании нет иных указаний или контекст этому явно не противоречит. Использование любого и всех примеров или иллюстративной формулировки (например, "такой как") в настоящем описании приводится в настоящем

описании только для лучшего освещения изобретения и не ограничивает объем изобретения, заявленного в формуле изобретения.

Любой асимметричный атом (например, углерод и т.п.) соединения(й) по настоящему изобретению может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления каждый асимметричный атом имеет по меньшей мере 50% энантиомерный избыток, по меньшей мере 60% энантиомерный избыток, по меньшей мере 70% энантиомерный избыток, по меньшей мере 80% энантиомерный избыток, по меньшей мере 90% энантиомерный избыток, по меньшей мере 95% энантиомерный избыток или по меньшей мере 99% энантиомерный избыток в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители в атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, присутствовать в цис- (Z)- или транс-(E)-форме.

Таким образом, как используют в рамках изобретения, соединение по настоящему изобретению может иметь форму одного из возможных стереоизомеров, ротамеров, атропизомеров, таутомеров или их смесей, например, в качестве по существу чистых геометрических (цис- или транс-) стереоизомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси стереоизомеров могут быть разделены, исходя из физико-химических различий компонентов, на чистые или по существу чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, например, посредством разделения их диастереомерных солей, полученных с оптически активной кислотой или основанием, и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основная часть, таким образом, может быть использована для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, посредством фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, виннокаменной кислотой, дибензоилвиннокаменной кислотой, диацетилвиннокаменной кислотой, ди-О,О'-п-толуолвиннокаменной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические соединения по настоящему изобретению или рацемические промежуточные соединения также могут быть разделены хиральной хроматографией, например, высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ), с использованием хирального адсорбента.

Кроме того, изобретение включает любой вариант процессов по настоящему изобретению, в которых промежуточное соединение, получаемое на любой его стадии, используется в качестве исходного материала, и проводятся остальные стадии, или в которых исходные материалы образуются *in situ* в условиях реакции, или в которых компоненты реакции используются в форме их солей или оптически чистого материала.

Соединения по настоящему изобретению и промежуточные соединения также могут быть конвертированы друг в друга в соответствии со способами, общеизвестными специалистам в данной области.

Фармацевтические композиции

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. В следующем варианте осуществления композиция содержит по меньшей мере два фармацевтически приемлемых носителя, таких как носители, описанные в настоящем описании. Фармацевтическая композиция может быть составлена для конкретных путей введения, таких как пероральное введение, парентеральное введение (например, посредством инъекции, инфузии, трансдермальное или местное введение) и ректальное введение. Местное введение также может относиться к ингаляционному или интраназальному применению. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть изготовлены в твердой форме (включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, пилюли, гранулы, порошки или суппозитории) или в жидкой форме (включая, но не ограничиваясь ими, растворы, суспензии или эмульсии). Таблетки могут быть либо покрытыми пленочным покрытием, либо покрытыми кишечнорастворимым покрытием в соответствии со способами, известными в данной области. Как правило, фармацевтические композиции представляют собой таблетки или желатиновые капсулы, содержащие активный ингредиент вместе с одним или несколькими из следующих:

- a) разбавители, например, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза и/или глицин;
- b) смазывающие вещества, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также
- c) связующие вещества, например, алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин, трагакант, метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза и/или поливинилпирролидон; если желательно
- d) разрыхлители, например, крахмалы, агар, альгиновая кислота или ее натриевая соль, или шипучие смеси; и
- e) поглотители, красители, вкусовые добавки и подсластители.

Способы применения

Соединения по настоящему изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли демонстрируют полезные фармакологические свойства, например, свойства модулирования рецептора NR2B, например, в качестве негативных аллостерических модуляторов рецептора NR2B, например, как указано в тестах *in vitro* и *in vivo*, как описано в следующих разделах и, таким образом, показаны для терапии или для применения в качестве химических веществ для исследований, например, в качестве соединений для обработки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть пригодными для лечения

показания, выбранного из: болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, синдрома Ретта, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, судорожных нарушений, аутизма, расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой X-хромосомы, туберозного склероза, синдрома Дауна, боли, мигрени, звона в ушах, биполярного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), расстройства, связанного с употреблением кокаина, большого депрессивного расстройства, рефрактерной или резистентной к лечению депрессии или суицидальности. В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодными для лечения показания, выбранного из: большого депрессивного расстройства, рефрактерной или резистентной к лечению депрессии и суицидальности.

Таким образом, в качестве следующего аспекта настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в терапии. В следующем варианте осуществления терапия выбрана из заболевания, которое можно лечить путем негативного аллостерического модулирования рецептора NR2B. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня.

Таким образом, в качестве следующего аспекта настоящее изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для производства лекарственного средства. В следующем варианте осуществления лекарственное средство предназначено для лечения заболевания, которое можно лечить посредством негативного аллостерического модулирования рецептора NR2B. В другом варианте осуществления заболевание выбрано из вышеупомянутого перечня.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения предусматривается соединение формулы (I) для применения для лечения болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, синдрома Ретта, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, судорожных нарушений, аутизма, расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой X-хромосомы, туберозного склероза, синдрома Дауна, боли, мигрени, звона в ушах, биполярного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), расстройства, связанного с употреблением кокаина, большого депрессивного расстройства, рефрактерной или резистентной к лечению депрессии или суицидальности. В частности, соединения по настоящему изобретению могут быть пригодными для лечения показания, выбранного из: большого депрессивного расстройства, рефрактерной или резистентной к лечению депрессии и суицидальности. В частности, предусматривается соединение формулы (I) для применения для лечения большого депрессивного расстройства, рефрактерной или резистентной к лечению депрессии или суицидальности.

Фармацевтическая композиция или комбинация по настоящему изобретению может быть в единичной дозировке приблизительно 1-1000 мг активного ингредиента(ов) для индивидуума с массой тела приблизительно 50-70 кг, или приблизительно 1-500 мг, или

приблизительно 1-250 мг, или приблизительно 1-150 мг, или приблизительно 0,5-100 мг, или приблизительно 1-50 мг активных ингредиентов. Терапевтически эффективная дозировка соединения, фармацевтической композиции или их комбинаций зависит от вида индивидуума, массы тела, возраста и состояния индивидуума, нарушения или заболевания, подвергаемого лечению, или его тяжести. Квалифицированный врач, клиницист или ветеринар способен без труда определить эффективное количество каждого из активных ингредиентов, необходимых для предупреждения, лечения или ингибирования прогрессирования нарушения или заболевания.

Цитированные выше свойства дозировок демонстрируют в тестах *in vitro* и *in vivo* с использованием преимущественно млекопитающих, например, мышей, крыс, собак, обезьян, или изолированных органов, тканей и их препаратов. Соединения по настоящему изобретению могут применяться *in vitro* в форме растворов, например, водных растворов, и *in vivo* либо внутрь, либо парентерально, преимущественно внутривенно, например, в качестве суспензии или водного раствора. Дозировка *in vitro* может находиться в диапазоне концентраций приблизительно от 10^{-3} моль/л до 10^{-9} моль/л. Терапевтически эффективное количество *in vivo* может находиться в диапазоне, в зависимости от пути введения, приблизительно 0,1-500 мг/кг или приблизительно 1-100 мг/кг.

Комбинации

"Комбинация" относится либо к фиксированной комбинации в одной единичной дозированной форме, либо к комбинированному введению, где соединение по настоящему изобретению и партнер по комбинации (например, другое лекарственное средство, как объяснено выше, также упоминаемое как "терапевтическое средство" или "сопутствующее средство") можно вводить независимо одновременно или по отдельности в пределах некоторых временных интервалов, особенно где эти временные интервалы позволяют, чтобы партнеры комбинации демонстрировали кооперативный, например, синергический эффект. Отдельные компоненты могут быть упакованы в набор или по отдельности. Один или оба из компонентов (например, порошки или жидкости) можно восстанавливать или разбавлять до желаемой дозы перед введением. Подразумевается, что термины "совместное введение" или "комбинированное введение" и т.п., как используют в настоящем описании, охватывают введение выбранных партнеров комбинации одному индивидууму, нуждающемуся в этом (например, пациенту), и включают режимы лечения, в которых средства не обязательно вводят одним путем введения или одновременно. Термин "фармацевтическая комбинация", как используют в рамках изобретения, означает продукт, который является результатом смешения или комбинирования нескольких терапевтических средств и включает как фиксированные, так и нефиксированные комбинации терапевтических средств. Термин "фиксированная комбинация" означает, что оба терапевтических средства, например, соединение по настоящему изобретению и партнер комбинации, вводят пациенту одновременно в форме единого объекта или единой дозировки. Термин "нефиксированная комбинация" означает, что оба терапевтических средств, например, соединение по настоящему изобретению и партнер комбинации, вводят

в качестве отдельных средств либо одновременно, либо совместно, либо последовательно без конкретных временных пределов, где такое введение обеспечивает терапевтически эффективные уровни двух соединений в организме пациента. Последнее также применимо к терапии коктейлем, например, введению трех или более терапевтических средств.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно, либо до или после одного или нескольких других терапевтических средств. Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно, посредством того же или отличающегося пути введения, или вместе в одной фармацевтической композиции с другими средствами. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления изобретение относится к продукту, содержащему соединение по настоящему изобретению и по меньшей мере одно другое терапевтическое средство, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте осуществления терапия представляет собой лечение заболевания или состояния, опосредуемого негативным аллостерическим модулированием рецептора NR2B. Продукты, предоставляемые в качестве комбинированного препарата, включают композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство(а) вместе в одной фармацевтической композиции, или соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство(а) в отдельной форме, например, в форме набора.

В одном варианте осуществления изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство(а). Необязательно, фармацевтическая композиция может содержать фармацевтически приемлемый носитель, как описано выше.

В одном варианте осуществления изобретение относится к набору, содержащему две или более отдельных фармацевтических композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления набор содержит приспособление для вмещения указанных композиций по отдельности, такое как контейнер, разделенная бутылка или разделенный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, такая как обычно используется для упаковывания таблеток, капсул и т.п.

Набор по изобретению может использоваться для введения разных дозированных форм, например, пероральных и парентеральных, для введения отдельных композиций с разными интервалами дозирования или для титрования отдельных композиций друг против друга. Для облегчения соблюдения пациентом режима лечения набор по изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В комбинированных способах терапии по изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть произведены и/или составлены

одним и тем же или разными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в комбинированную терапию: (i) перед распространением комбинированного продукта врачам (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самими врачами (или под руководством врача) непосредственно перед введением; (iii) самими пациентами, например, в ходе последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Таким образом, изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению для лечения заболевания или состояния, опосредуемого негативным аллостерическим модулированием рецептора NR2B, где лекарственное средство изготовлено для введения с другим терапевтическим средством. Также изобретение относится к применению другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредуемого негативным аллостерическим модулированием рецептора NR2B, где лекарственное средство вводят с соединением по настоящему изобретению.

Также изобретение относится к соединению по настоящему изобретению для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредуемого негативным аллостерическим модулированием рецептора NR2B, где соединение по настоящему изобретению изготовлено для введения с другим терапевтическим средством. Также изобретение относится к другому терапевтическому средству для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредуемого негативным аллостерическим модулированием рецептора NR2B, где другое терапевтическое средство изготовлено для введения с соединением по настоящему изобретению. Изобретение также относится к соединению по настоящему изобретению для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредуемого негативным аллостерическим модулированием рецептора NR2B, где соединение по настоящему изобретению вводят с другим терапевтическим средством. Также изобретение относится к другому терапевтическому средству для применения в способе лечения заболевания или состояния, опосредуемого негативным аллостерическим модулированием рецептора NR2B, где другое терапевтическое средство вводят с соединением по настоящему изобретению.

Также изобретение относится к применению соединения по настоящему изобретению для лечения заболевания или состояния, опосредуемого рецептором NR2B, где пациента ранее (например, в пределах 24 часов) лечили другим терапевтическим средством. Также изобретение относится к применению другого терапевтического средства для лечения заболевания или состояния, опосредуемого рецептором NR2B, где пациента ранее (например, в пределах 24 часов) лечили соединением по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство выбрано из:

(a) лития;

(b) стимуляторов, таких как амфетамин и декстроамфетамин (Adderall™) или метилфенидат (Ritalin™);

(с) ингибиторов ацетилхолинэстеразы, таких как донепезил (Aricept™), ривастигмин (Exelon™) и галантамин (Razadyne™);

(d) антидепрессантов против плохого настроения и раздражительности, таких как циталопрам (Celexa™), флуоксетин (Prozac™), пароксеин (Paxil™), сертралин (Zoloft™), тразодон (Desyrel™) и трициклические антидепрессанты, такие как amitриптилин (Elavil™);

(е) анксиолитиков против тревожности, беспокойства, вербального расстройства поведения и сопротивляемости, таких как лоразепам (Ativan™) и оксазепам (Serax™);

(f) антипсихотических средств против галлюцинаций, бреда, агрессии, тревожности, враждебности и неконтактности, таких как арипипразол (Abilify™), клозапин (Clozaril™), галоперидол (Haldol™), оланзапин (Zyprexa™), кветиапин (Seroquel™), рисперидон (Risperdal™) и zipразидон (Geodon™);

(g) стабилизаторов настроения, таких как карбамазепин (Tegretol™) и дивалплекс (Depakote™);

(h) прегабалина;

(i) габапентина (Neurontin™);

(j) дофаминовых агонистов, таких как L-DOPA, прамипексол (Mirapex™) и ропинерол (Requip™);

(k) болеутоляющих средств, включая опиаты и неопиаты;

(k) карбидопы;

(l) триптанов, таких как суматриптан (Imitrex™) и золмитриптан (Zomig™);

(m) никотиновых альфа-7 агонистов;

(n) антагонистов mGluR5;

(o) агонистов H3;

(p) амилоидных терапевтических вакцин; и

(q) химиотерапевтических средств.

В одном варианте осуществления изобретения предусматривается продукт, содержащий модулятор NR2B и вышеупомянутые партнеры комбинации для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии.

В другом варианте осуществления изобретения предусматривается продукт, содержащий модулятор NR2B и вышеупомянутые партнеры комбинации в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в терапии.

В одном варианте осуществления изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая модулятор NR2B, вышеупомянутые партнеры комбинации и фармацевтически приемлемый носитель.

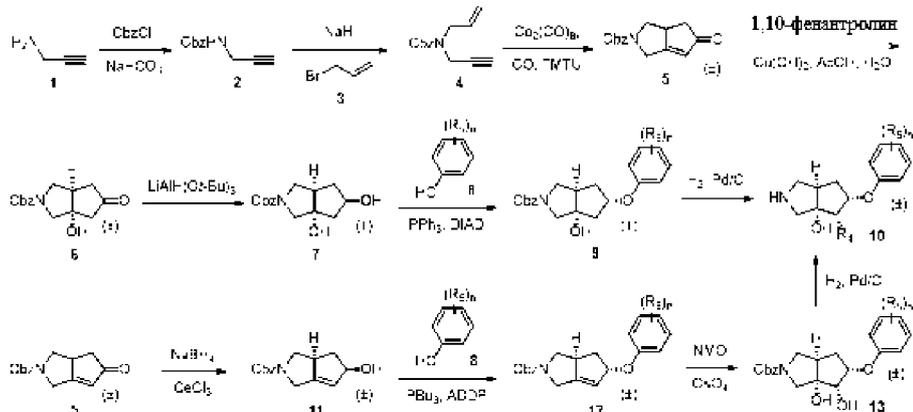
В следующем варианте осуществления изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая модулятор NR2B, вышеупомянутые партнеры комбинации и фармацевтически приемлемый носитель.

Получение соединений

Соединения по настоящему изобретению можно получать, как описано в приведенных ниже Примерах.

Промежуточные соединения, описанные в настоящем описании, можно получать, как показано на схеме 1 ниже.

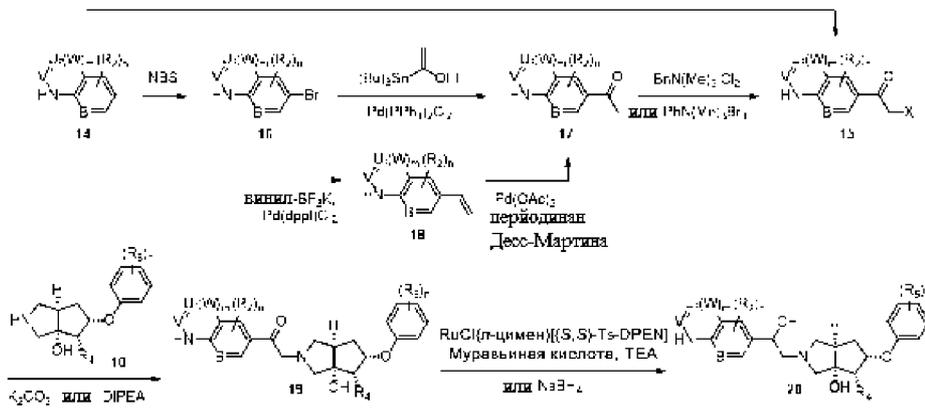
Схема 1



На схеме 1 пропаргиламин **1** может быть обработан бензилхлорформиатом с получением защищенного амина **2**, который затем может быть аллилирован аллилбромидом с получением **4**. Его можно подвергать циклоприсоединению Паусона-Ханда с получением бициклического енона **5**. Это ключевое промежуточное соединение можно окислять в узловом положении мостиковой структуры с получением циклоконденсированного спирта **6**, который может быть восстановлен в диол **7** с контролем относительной стереохимии. Реакция Мицунобу с фенолом, таким как **8** (где R₅ и п являются такими, как определено в формуле изобретения), протекает с инверсией стереохимии с образованием желаемой полной цис-конфигурации простого эфира, такого как **9**, из которого может быть удалена защитная группа посредством гидрогенизации с получением свободного амина, такого как **10** (где R₄ представляет собой H). Альтернативно **5** сначала можно восстанавливать в условиях Луше в аллиловый спирт **11**. Затем реакция типа реакции Мицунобу с фенолом, таким как **8**, дает олефин, такой как **12**, который можно подвергать дигидроксилированию с тетроксидом осмия с получением диола, такого как **13**. Как и ранее, гидрогенизация защитной группы может дать свободный амин, такой как **10** (где R₄ представляет собой OH). Его либо можно использовать далее в качестве рацемической смеси, либо промежуточные соединения **7** или **13** можно подвергать хиральному разделению на их энантиомеры, которые могут быть использованы по отдельности для последующих стадий.

Соединения, описанные в настоящем описании, можно получать, как представлено на схеме 2 ниже.

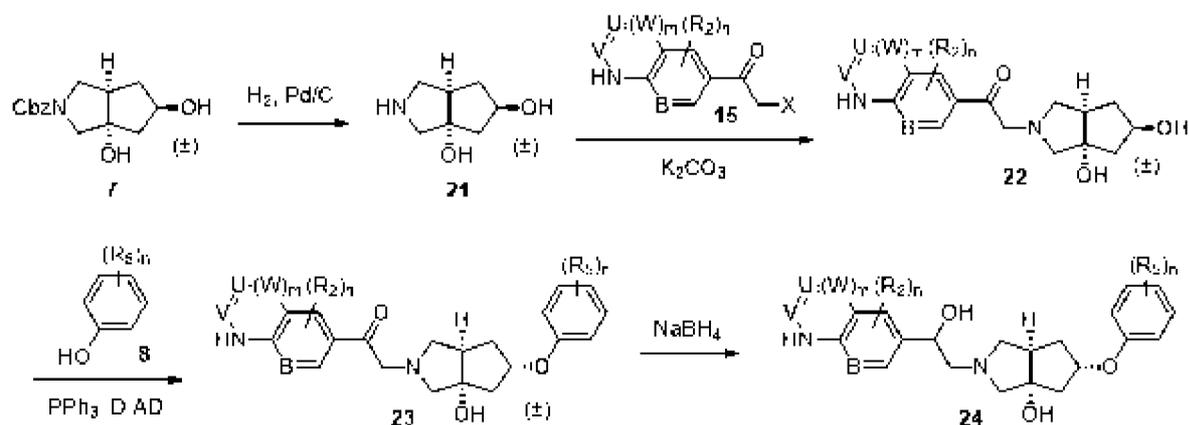
Схема 2



На схеме 2 бициклические соединения, такие как **14** (где R_2 , B , U , V , W , m и n являются такими, как определено в формуле изобретения) либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены посредством стандартных химических преобразований, как описано в индивидуальных методиках. Во многих случаях они могут быть конвертированы непосредственно в α -галогенкетон, такой как **15**, посредством ацилирования Фриделя-Крафтса с хлорацетилхлоридом и кислотой Льюиса, такой как хлорид алюминия. Альтернативно **14** можно обрабатывать бромлирующим реагентом, таким как *N*-бромсукцинимид, с получением бромида, такого как **16**, который можно либо прямо конвертировать в кетон, такой как **17**, посредством реакции сочетания Штилле с трибутил(1-этоксивинил)станнаном и палладиевым катализатором, либо через двухстадийный процесс, состоящий из сочетания Сузуки-Мияуры с винилтрифторборатом калия в присутствии палладиевого катализатора и основания с получением олефина, такого как **18**, с последующим окислением типа окисления Вакера с получением **17**. Его можно обрабатывать галогенирующим агентом таким как дихлорйодат бензилтриметиламмония или трибромид фенилтриметиламмония, с получением α -галогенкетона, такого как **15**. Его можно подвергать нуклеофильному замещению с амином, таким как **10** (где R_4 , R_5 и n являются такими, как определено в формуле изобретения) в присутствии основания, такого как карбонат калия или *N,N*-диизопропилэтиламин, с получением кетона, такого как **19**. Его можно восстанавливать муравьиной кислотой и триэтиламино в присутствии хирального катализатора, такого как $RuCl(m\text{-цимен})[(S,S)\text{-Ts-DPEN}]$ с получением соединений примеров, таких как **20**, с высокими уровнями диастереоселективности. Альтернативно восстановитель, такой как боргидрид натрия, можно использовать для получения соединений примеров, таких как **20**, в качестве смесей диастереомеров, которые могут быть разделены на единичные диастереомеры посредством хиральной хроматографии.

Альтернативно соединения можно получать, как показано на схеме 3 ниже.

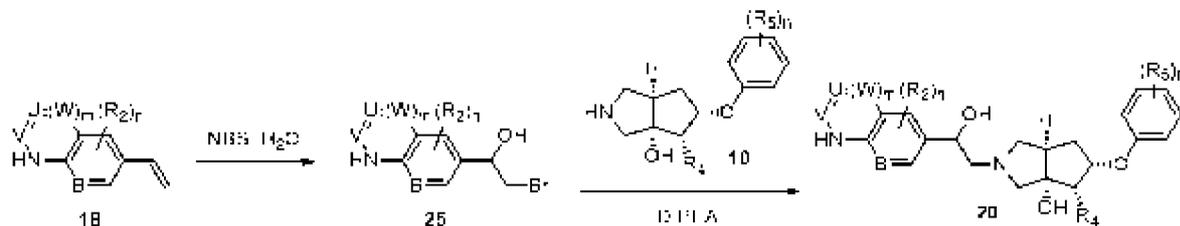
Схема 3



На схеме 3 защитная группа Cbz 7 может быть удалена посредством гидрогенизации с получением свободного амина 21, который можно подвергать реакции с α -галогенкетонем, таким как 15 (где R_2 , B, U, V, W, m и n являются такими, как определено в формуле изобретения) с получением кетона, такого как 22. Его можно подвергать реакции Мицунобу с фенолом, таким как 8 (где R_5 и n являются такими, как определено в формуле изобретения) с получением кетона, такого как 23. Его можно восстанавливать с использованием восстановителя, такого как боргидрид натрия, с получением соединений примеров, таких как 24, в качестве семей диастереомеров, которые могут быть разделены на единичные диастереомеры посредством хиральной хроматографии.

Альтернативно соединения могут быть получены, как показано на схеме 4 ниже.

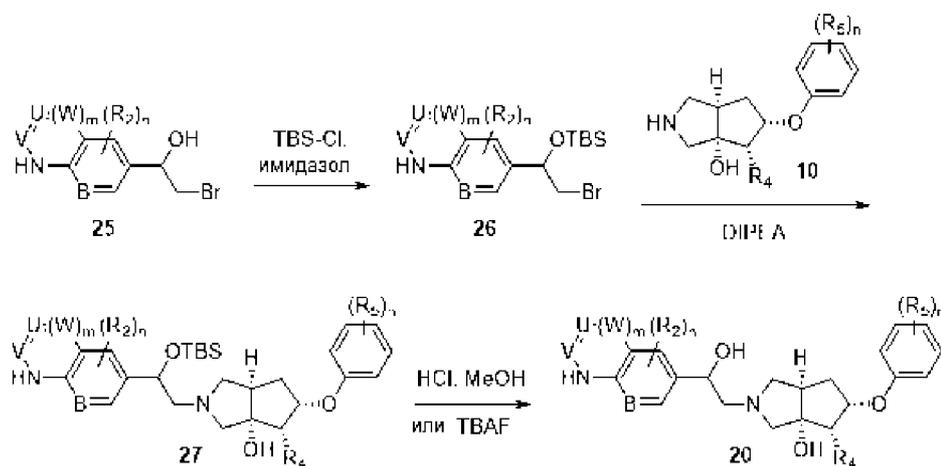
Схема 4



На схеме 4 олефин, такой как 18 (где R_2 , B, U, V, W, m и n являются такими, как определено в формуле изобретения), можно обрабатывать *N*-бромсукцинимидом и водой с получением бромгидрина, такого как 25. Его можно подвергать нуклефильному замещению с амином, таким как 10 (где R_4 , R_5 и n являются такими, как определено в формуле изобретения) в присутствии оснований, таких как *N,N*-диизопропилэтиламин, с получением соединений примеров, таких как 20, в качестве смесей диастереомеров, которые могут быть разделены на единичные диастереомеры посредством хиральной хроматографии.

Альтернативно соединения могут быть получены, как показано на схеме 5 ниже.

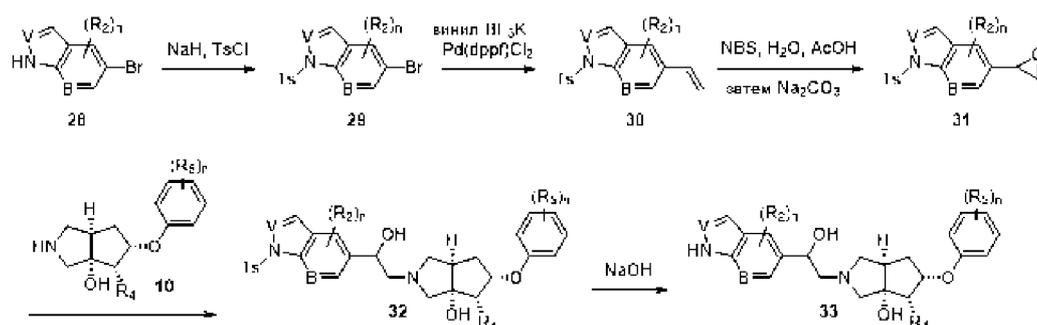
Схема 5



На схеме 5 спирт, такой как **25** (где R_2 , B , U , V , W , m и n являются такими, как определено в формуле изобретения) может быть защищен с использованием трет-бутилдиметилсилилхлорида в присутствии основания, такого как имидазол, с получением силилового эфира, такого как **26**. Его можно подвергнуть нуклеофильному замещению с амином, таким как **10** (где R_4 , R_5 и p являются такими, как определено в формуле изобретения) в присутствии основания, такого как *N,N*-диизопропилэтиламин, с получением промежуточных соединений, таких как **27**. Из них можно удалять защитную группу с использованием кислоты, такой как хлористоводородная кислота, в спиртовом растворителе, таком как метанол, или с источником фторида, таким как фторид тетра-*n*-бутиламмония, с получением соединений примеров, таких как **20**, в качестве смесей диастереомеров, которые могут быть разделены на единичные диастереомеры посредством хиральной хроматографии.

Альтернативно соединения могут быть получены, как показано на схеме 6 ниже.

Схема 6



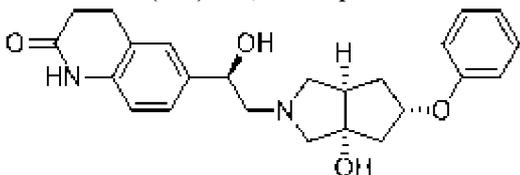
На схеме 6 гетероцикл, такой как **28** (где R_2 , B , V и p являются такими, как определено в формуле изобретения), можно обрабатывать основанием, таким как гидрид натрия и тозилхлорид, с получением тозил-защищенного гетероцикла **29**. Его можно подвергнуть реакции сочетания Сузуки-Мияуры с винилтрифторборатом калия в присутствии палладиевого катализатора и основания с получением олефина, такого как **30**, который затем можно конвертировать в эпоксид, такой как **31**, с использованием *N*-бромсукцинимид, воды и кислоты, такой как уксусная кислота, с последующей обработкой основанием, таким как карбонат натрия. Эпоксид **31** можно раскрывать

посредством нуклеофильной атаки посредством амина, такого как **10** (где R_4 , R_5 и n являются такими, как определено в формуле изобретения), с получением аминоспирта, такого как **32**. Затем тозилную группу можно удалять с использованием основания, такого как гидроксид натрия, с получением соединений примеров, таких как **33**, в качестве смесей диастереомеров, которые могут быть разделены на единичные диастереомеры посредством хиральной хроматографии.

Промежуточные соединения и соединения примеров

Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретения, и их не следует истолковывать как его ограничение.

Многие соединения примеров получали в качестве смесей двух или четырех стереоизомеров, а затем разделяли на единичные изомеры, которые тестировали индивидуально в анализе NR2B посредством входящего потока кальция в нейронах коры крысы, описанном в разделе "Биологические данные" ниже. Однако стереохимия каждого энантиомера не была определена. Стереохимия соединения примера 1A была определена посредством рентгеновской кристаллографии монокристаллов как 6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он, как представлено ниже.



6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

Из этой кристаллической структуры, анализа взаимосвязи структура-активность, химической корреляции и информации из WO 2016/049165 A1, можно предположить, что конфигурация (3*aS*,5*S*,6*aR*) гексагидроциклопена[*c*]пирролового центра [или конфигурация (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*), когда R_4 представляет собой OH] является более активной, чем конфигурация (3*aR*,5*R*,6*aS*) [или конфигурация (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*), когда R_4 представляет собой OH] во всех соединениях примеров. Хотя существуют убедительные данные, чтобы предположить, что конфигурация (3*aS*,5*S*,6*aR*) [или (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)] является более активной конфигурацией, все еще существует вероятность, что конфигурация (3*aR*,5*R*,6*aS*) [или (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)] может быть более активной конфигурацией некоторых из соединений примеров.

В группах соединений примеров, где стереохимия каждого соединения примера не полностью определена, возможные наименования и химические структуры приведены в соответствии с их структурной ориентацией. Главным образом, соединения, содержащие центр (3*aS*,5*S*,6*aR*) [или (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)], приведены перед соединениями, содержащими центр (3*aR*,5*R*,6*aS*) [или (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)], и соединения, где бензиловый спирт имеет *R*-конфигурацию (ориентация "вверх", как изображено), приведены перед соединениями, где бензиловый спирт имеет *S*-конфигурацию (ориентация "вниз", как изображено). Этот

порядок не обязательно соответствует порядку A/B или A/B/C/D в наборе соединений примеров (порядок A/B или A/B/C/D, как правило, относится к порядку, в котором соединения были получены после хирального разделения).

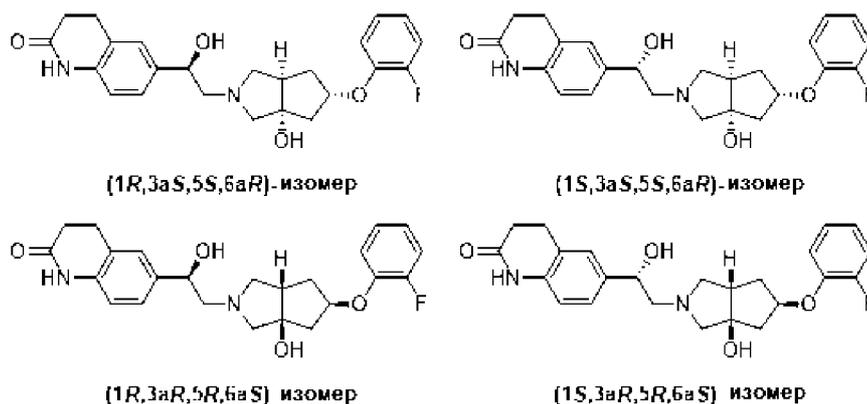
Для иллюстрации, в наборе соединений примеров 5A/5B/5C/5D приводятся четыре возможных наименования и химических структуры следующим образом:

6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*R*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



В этом случае, хотя соединения примеров 5C и 5D являются более эффективными, чем соединения примеров 5A и 5B в анализе NR2B посредством входящего потока кальция в нейронах коры крысы, и, таким образом, вероятно, содержат центр (3*aS*,5*S*,6*aR*) и соответствуют верхним двум изображенным структурам, четыре возможных наименования и структуры все еще приведены в этом порядке в соответствии с системой упорядочивания, использованной в Примерах.

Сокращенные обозначения

Использованные сокращения являются общепринятыми в данной области или следующими:

Ac: ацетил

ACN: ацетонитрил

AcOH: уксусная кислота

ADDP: 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидин

водн.: водный
атм.: атмосферы
BINAP: 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
Bn: бензил
Boc: трет-бутилоксикарбонил
Bu: бутил
B₂(pin)₂: бис(пинаcolato)дибор
C: Цельсий
Cbz: карбоксибензил
CDI: карбонилдиимидазол
конц.: концентрированный
DCM: дихлорметан
DEA: диэтиламин
DIAD: диизопропилазодикарбоксилат
DIPEA: *N, N*-диизопропилэтиламин
DMF: *N, N*-диметилформамид
DMSO: диметилсульфоксид
DMT: димеркаптотриазин
DPEN: 1,2-дифенилэтилендиамин
dppf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
Et: этил
EtOAc: этилацетат
EtOH: этанол
Et₂O: диэтиловый эфир
FCC: колоночная флэш-хроматография
г: грамм(ы)
ч: час(ы)
HBSS: сбалансированный солевой раствор Хэнкса
ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография
IACUC: Институциональный комитет по уходу за животными и их использованию
IC₅₀: полумаксимальная ингибиторная концентрация
IPA: изопропиловый спирт
л: литр(ы)
ЛАН: алюмогидрид лития
LCMS: жидкостная хроматография и масс-спектрометрия
LiHMDS: гексаметилдисилазид лития
m-CPBA: мета-хлорпероксибензойная кислота
Me: метил
MeOH: метанол
мг: миллиграмм(ы)

МГц: мегаГерц
мин: минута(ы)
мл: миллилитр(ы)
мм: миллиметр(ы)
ммМ: миллимолярный
ммоль: миллимоль
MS: масс-спектрометрия
MTBE: метил трет-бутиловый эфир
m/z: отношение массы к заряду
NADPH: никотинамидадениндинуклеотидфосфат
NBS: *N*-бромсукцинимид
нм: нанометр(ы)
нМ: наномолярный
NMO: *N*-оксид *N*-метилморфолина
NMP: *N*-метил-2-пирролидон
ЯМР: ядерный магнитный резонанс
Pd/C: палладий на угле
PE: петролейный эфир
PG: защитная группа
Ph: фенил
PMB: пара-метоксибензил
м.д.: миллионные доли
rac: рацемический
Rf: коэффициент удержания
Rt: время удержания
к.т.: комнатная температура
SFC: сверхкритическая жидкостная хроматография
TBAF: фторид тетра-*n*-бутиламмония
TBS: трет-бутилдиметилсилил
t-Bu: трет-бутил
t-BuOH: трет-бутанол
TEA: триэтиламин
TFA: трифторуксусная кислота
THF: тетрагидрофуран
TLC: тонкослойная хроматография
TMTU: *N, N, N, N*-тетраметилтиомочевина
Ts: тозил
мкл: микролитр(ы)
мкм: микрометр(ы); микрон(ы)
мкМ: микромолярный

UPLC: сверхэффективная жидкостная хроматография

УФ: ультрафиолет

Основные методики

Когда путь получения не описан, материал является коммерчески доступным. Коммерческие реагенты использовались без дополнительной очистки, если нет иных указаний. Комнатная температура (к.т.) составляет приблизительно 20-25°C. ¹H-ЯМР регистрировали на устройстве ЯМР 300 MHz Varian, 400 MHz Varian или 400 MHz Bruker. Химический сдвиг указывался в миллионных долях (м.д.) относительно тетраметилсилана и константы сопряжения (*J*) указывались в Герцах. Сокращенные обозначения множественности являются следующими: с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв=квартет, дд=дублет дублета, дт=дублет триплета, ушир.= уширенный.

LCMS, способ А:

Устройство: Waters Acquity UPLC, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 мкм, 2,1×30 мм; время прогона 2 мин, 2% растворитель В от 0 до 0,1 мин, 2→98% растворитель В от 0,1 до 1,8 мин, 2% растворитель В в течение 0,2 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиная кислота в воде (об./об.), растворитель В=0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (об./об.). Объем инжектирования 2-5 мкл; матрица УФ-детекции 210-400 нм; детекция массы 120-1250 (электрораспылительная ионизация); колонка при 50°C; скорость потока 1,0 мл/мин.

LCMS, способ В:

Устройство: Waters Acquity UPLC, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 мкм 21×30 мм; время прогона 5,2 мин, 2→98% растворитель В от 0 до 5,15 мин, 98% растворитель В от 5,15 до 5,20 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиная кислота в воде (об./об.), растворитель В=0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (об./об.). Объем инжектирования 2-5 мкл; матрица УФ-детекции 210-400 нм; детекция массы 120-1600; колонка при 50°C, скорость потока 1,0 мл/мин.

LCMS, способ С:

Устройство: Waters Acquity UPLC, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 мкм, 21×30 мм; время прогона 1,2 мин, 2% растворитель В от 0 до 0,1 мин, 2→80% растворитель В от 0,1 до 0,5 мин, 80→95% растворитель В от 0,5 до 0,6 мин, 95% растворитель В от 0,6 до 0,8 мин, 95→2% растворитель В от 0,8 до 0,9 мин, 2% растворитель В от 0,9 до 1,20 мин. Растворители: растворитель А=0,05% муравьиная кислота в воде (об./об.), растворитель В=0,04% муравьиная кислота в метаноле (об./об.); матрица УФ-детекции 200-300 нм; детекция массы 100-1600 (электрораспылительная ионизация); колонка при 55°C; скорость потока 1,0 мл/мин.

LCMS, способ D:

Устройство: API 2000, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: Synergi 2,5 micron MAX-RP 100 A Mercury; время прогона 3,0 мин, 30% растворитель В от 0 до 0,5 мин, 30→95% растворитель В от 0,5 до 1,5 мин, 95% растворитель В от 1,5 до 2,4 мин, 95→30% растворитель В от 2,4 до 2,5 мин, 30% растворитель В от 2,5 до 3,0 мин. Растворители:

растворитель А=0,1% муравьиная кислота в воде (об./об.), растворитель В=ацетонитрил; матрица УФ-детекции 190-400; детекция массы 100-1000 (электрораспылительная ионизация); колонка при 30°C; скорость потока 2,0 мл/мин.

LCMS, способ E:

Устройство: API 2000, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: Synergi 2,5 micron MAX-RP 100 A Mercury; время прогона 4,0 мин, 20→50% растворитель В от 0,0 до 0,2 мин, 50→95% растворитель В от 0,2 до 1,0 мин, 95% растворитель В от 1,0 до 2,5 мин, 95→50% растворитель В от 2,5 до 2,9 мин, 50→20% растворитель В от 2,9 до 3,2 мин, 20% растворитель В от 3,2 до 4,0 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиная кислота в воде (об./об.), растворитель В=ацетонитрил; матрица УФ-детекции 190-400; детекция массы 100-1000 (электрораспылительная ионизация); колонка при 30°C; скорость потока 1,4 мл/мин.

LCMS, способ F:

Устройство: Shimadzu Nexera LCMS-2020, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: Synergi 2,5 micron MAX-RP 100 A Mercury (20×4 мм); время прогона 3,0 мин, 5% растворитель В от 0 до 0,5 мин, 5→95% растворитель В от 0,5 до 1,0 мин, 95% растворитель В от 1,0 до 1,5 мин, 95→5% растворитель В от 1,5 до 2,0 мин, 5% растворитель В от 2,0 до 3,0 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиная кислота в воде (об./об.), растворитель В=0,1% муравьиная кислота в ацетонитриле (об./об.); матрица УФ-детекции 200-400; детекция массы 100-1000 (электрораспылительная ионизация); колонка при 40°C; скорость потока 2,0 мл/мин.

LCMS, способ G:

Устройство: API 3000, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: Synergi 2,5 micron MAX-RP 100 A Mercury; время прогона 3,0 мин, 10→20% растворитель В от 0,0 до 0,5 мин, 20→95% растворитель В от 0,5 до 1,5 мин, 95% растворитель В от 1,5 до 2,0 мин, 95→10% растворитель В от 2,0 до 2,5 мин, 10% растворитель В от 2,5 до 3,0 мин, 20% растворитель В от 3,2 до 4,0 мин. Растворители: растворитель А=0,1% муравьиная кислота в воде (об./об.), растворитель В=ацетонитрил; матрица УФ-детекции 190-400; детекция массы 100-1000 (электрораспылительная ионизация); колонка при 30°C; скорость потока 1,4 мл/мин.

LCMS, способ H:

Устройство: Waters Acquity UPLC, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: SunFire C18 3,5 мкм 3,0×30 мм; время прогона 2,2 мин, 5→95% растворитель В от 0,0 до 1,7 мин, 95% растворитель В от 1,7 до 2,0 мин, 95→5% растворитель В от 2,0 до 2,1 мин, 5% растворитель В от 2,1 до 2,2 мин. Растворители: растворитель А=0,05% TFA в воде (об./об.), растворитель В=ацетонитрил; матрица УФ-детекции 200-400 нм; детекция массы 150-1600 (электрораспылительная ионизация); колонка при 40°C; скорость потока 2,0 мл/мин.

LCMS, способ I:

Колонка: Kinetex EVO C18 2,1×30 мм, 5 мкм; время прогона 1,5 мин, 5→95% растворитель В от 0,0 до 0,8 мин, 95% растворитель В от 0,8 до 1,2 мин, 95→5%

растворитель В от 1,2 до 1,21 мин, 5% В от 1,21 до 1,5 мин. Растворители: растворитель А=0,05% NH₃·H₂O в воде (об./об.), растворитель В=ацетонитрил; детекция массы 100-1000 (электрораспылительная ионизация); колонка при 40°C; скорость потока 1,5 мл/мин.

LCMS, способ J:

Колонка: Chromolith Flash RP-18e 25×2 мм; время прогона 1,5 мин, 5% растворитель В от 0,0 до 0,01 мин, 5→95% растворитель В от 0,01 до 0,80 мин, 95% растворитель В от 0,80 до 1,2 мин, 95→5% растворитель В от 1,2 до 1,21 мин, 5% В от 1,21 до 1,5 мин. Растворители: растворитель А=0,0375% TFA в воде (об./об.), растворитель В=0,01875% TFA в ацетонитриле (об./об.); детекция массы 100-1000 (электрораспылительная ионизация); колонка при 50°C; скорость потока 1,5 мл/мин.

LCMS, способ K:

Устройство: Waters Acquity UPLC, детектор с фотодиодной матрицей; колонка: Acquity UPLC BEH C₁₈ 1,7 мкм, 2,1×30 мм; время прогона 2 мин, 2% растворитель В от 0 до 0,1 мин, 2→98% растворитель В от 0,1 до 1,8 мин, 2% растворитель В в течение 0,2 мин. Растворители: растворитель А=5 мМ гидроксид аммония в воде, растворитель В=5 мМ гидроксид аммония в ацетонитриле. Объем инжектирования 2-5 мкл; матрица УФ-детекции 210-400 нм; детекция массы 120-1250 (электрораспылительная ионизация); колонка при 50°C; скорость потока 1,0 мл/мин.

LCMS, способ L:

Колонка: Chromolith Flash RP-18e 25×2 мм; время прогона 1,5 мин, 0% растворитель В от 0,0 до 0,01 мин, 0→60% растворитель В от 0,01 до 0,80 мин, 60% растворитель В от 0,80 до 1,2 мин, 60→0% растворитель В от 1,2 до 1,21 мин, 0% В от 1,21 до 1,5 мин. Растворители: растворитель А=0,0375% TFA в воде (об./об.), растворитель В=0,01875% TFA в ацетонитриле (об./об.); детекция массы 100-1000 (электрораспылительная ионизация); колонка при 50°C; скорость потока 1,5 мл/мин.

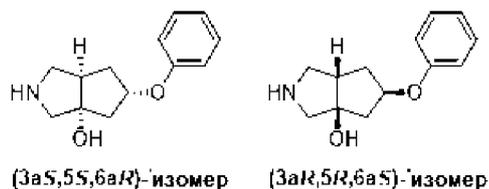
Синтез промежуточных соединений и соединений примеров

Промежуточное соединение 1

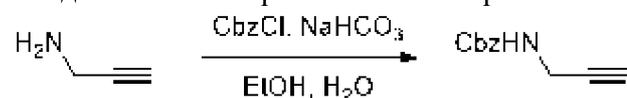
Рацемическая смесь:

(3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-3*a*(1*H*)-ола

(3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-3*a*(1*H*)-ола



Стадия 1: бенzilпроп-2-ин-1-илкарбамат

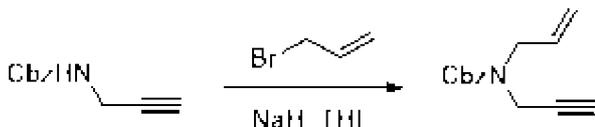


Бензилхлорформат (273 г, 1,60 моль) капельно добавляли к перемешиваемому

раствору пропаргиламина (80 г, 1,45 моль) и NaHCO_3 (243,6 г, 2,9 моль) в смеси этанол/вода (2,4 л, 1:1, об./об.) при 0°C . После перемешивания в течение 2 ч при 0°C и в течение 12 ч при 25°C смесь разбавляли водой (1,0 л) и экстрагировали МТВЕ (1,0 л). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали МТВЕ (500 мл \times 2). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (280 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без очистки.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,32 (м, 5H), 5,24-5,08 (м, 3H), 4,05-3,93 (м, 2H), 2,26 (с, 1H).

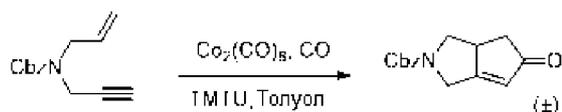
Стадия 2: бензилаллил(проп-2-ин-1-ил)карбамат



NaH (60% в минеральном масле, 39 г, 0,98 моль) добавляли к раствору бензилпроп-2-ин-1-илкарбамата (155 г, 0,817 моль) и аллилбромид (149 г, 1,23 моль) в THF (2,0 л) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 25°C . Смесь гасили насыщенным водн. NH_4Cl (500 мл) и водный слой экстрагировали EtOAc (3 \times 500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (10% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (135 г) в виде бесцветного масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,44-7,31 (м, 5H), 5,87-5,74 (м, 1H), 5,29-5,15 (м, 4H), 4,17-3,96 (м, 4H), 2,23 (с, 1H).

Стадия 3: (\pm)-бензил 5-оксо-3,3а,4,5-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-карбоксилат



К раствору бензилаллил(проп-2-ин-1-ил)карбамата (20 г, 89,6 ммоль) и *N,N,N,N*-тетраметилтиомочевин (5,89 г, 44,5 ммоль) в толуоле (1,0 л) добавляли $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ (7,6 г, 22,4 ммоль) при 25°C под давлением CO 1 атм. Раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали через слой целита и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (15-50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (12 г) в виде бесцветного масла.

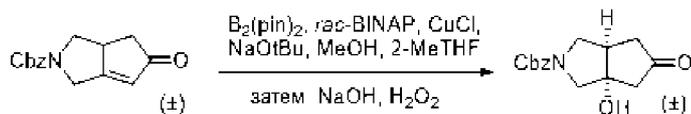
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,33 (м, 5H), 6,11-6,07 (м, 1H), 5,21-5,14 (м, 2H), 4,36-4,28 (м, 2H), 4,18-4,11 (м, 1H), 3,28-3,26 (м, 1H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,68-2,64 (м, 1H), 2,23-2,19 (м, 1H).

Стадия 4: рацемическая смесь:

бензил ($3aS,6aR$)-3а-гидрокси-5-оксогексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-

карбоксилата

бензил (3*aR*,6*aS*)-3*a*-гидрокси-5-оксогексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



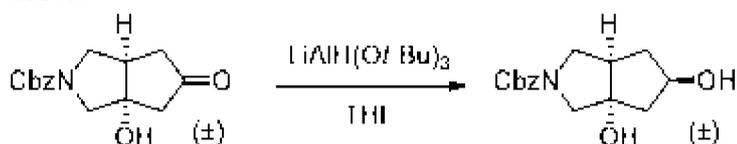
2-метилтетрагидрофуран (125 мл) продували азотом в течение 10 минут, а затем добавляли CuCl (485 мг, 4,9 ммоль) и *rac*-BINAP (3,03 г, 4,9 ммоль). Через 5 минут добавляли NaOt-Bu (470 мг, 4,9 ммоль) и бис(пинаколато)дйбор (30 г, 117 ммоль) и реакционную смесь продували азотом в течение дополнительных 15 минут. Добавляли раствор (±)-бензил 5-оксо-3,3*a*,4,5-тетрагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (25 г, 97 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (125 мл) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 10°C и добавляли MeOH (6,25 г, 7,89 мл, 194 ммоль). Ее перемешивали в течение 10 мин, затем нагревали до к.т. в течение 30 мин, а затем вновь охлаждали до 10°C. Добавляли NaOH (4,66 г, 117 ммоль), а затем капельно добавляли 30% водн. H₂O₂ (33 г, 99 мл, 292 ммоль) и проводили перемешивание в течение 50 мин. Затем ее разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. тиосульфатом натрия (100 мл), сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-100% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (20 г, чистота 90%) в виде светло-желтого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,43-7,24 (м, 5H), 5,55 (с, 1H), 5,12-4,99 (м, 2H), 3,79-3,65 (м, 1H), 3,53-3,38 (м, 2H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,34-2,29 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 1H). 1H ниже пика растворителя.

Стадия 5: рацемическая смесь:

бензил (3*aS*,5*R*,6*aR*)-3*a*,5-дигидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата

бензил (3*aR*,5*S*,6*aS*)-3*a*,5-дигидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



К раствору рацемической смеси бензил (3*aS*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-оксогексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата и бензил (3*aR*,6*aS*)-3*a*-гидрокси-5-оксогексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (20 г, 62,48 ммоль, чистота 90%) в THF (200 мл) капельно добавляли раствор LiAlH(Ot-Bu)₃ (124,9 мл, 124,9 ммоль, 1,0 М в THF) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали в течение 2 ч.

Реакционную смесь капельно добавляли к насыщенному раствору NH_4Cl (100 мл) при 0°C . Смесь экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным рассолом (100 мл). Органический слой сушили посредством Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-15% $\text{MeOH}:\text{DCM}$) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (16 г) в виде бесцветного масла.

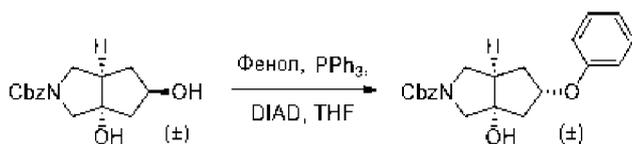
LCMS: Rt 0,56 мин; MS m/z 278,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,39-7,29 (м, 5H), 5,06-5,01 (м, 3H), 4,67-4,65 (м, 1H), 4,28-4,19 (м, 1H), 3,65-3,52 (м, 2H), 3,38-3,34 (м, 1H), 3,27-3,17 (м, 1H), 2,32-2,13 (м, 2H), 2,05-1,92 (м, 1H), 1,73-1,64 (м, 1H), 1,29-1,16 (м, 1H).

Стадия б: рацемическая смесь:

бензил (3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата

бензил (3*aR*,5*S*,6*aS*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



В высушенную реакционную колбу помещали трифенилфосфин (12,58 г, 48,0 ммоль), безводный THF (100 мл) и фенол (4,84 г, 51,4 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота при температуре окружающей среды. Добавляли рацемическую смесь бензил (3*aS*,5*R*,6*aR*)-3*a*,5-дигидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата и бензил (3*aR*,5*S*,6*aS*)-3*a*,5-дигидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (9,5 г, 34,3 ммоль) в безводном THF (10,5 мл) и раствор охлаждали на ледяной бане. Капельно добавляли раствор DIAD (9,32 мл, 48,0 ммоль) в безводном THF (50 мл) в течение 15-20 минут при энергичном перемешивании, и светло-желтый цвет сохранялся после полного добавления. Максимальная внутренняя температура достигала приблизительно 14°C в ходе добавления, и реакционную смесь выдерживали на бане в течение 45 минут. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и смесь перемешивали в течение приблизительно 30 минут. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и органический слой промывали второй раз водой (50 мл). Объединенные водные промывочные жидкости обратно экстрагировали EtOAc (100 мл) и объединенные органические экстракты промывали насыщенным рассолом (2×100 мл), а затем сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до желтого масла. Остаток растирали с Et_2O (100 мл) с получением не совсем белого преципитата и смесь перемешивали на бане лед/вода с капельным добавлением гептана (50 мл) при энергичном перемешивании. Преципитат собирали и промывали смесью 1:2 гептан/ Et_2O . Светло-желтый твердый продукт вновь суспендировали в Et_2O сначала путем вращения на роторном вакуумном испарителе при 35°C , а затем перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Взвесь фильтровали и весь фильтрат объединяли.

Фильтрат/промывочную жидкость концентрировали до сухого состояния и желтое масло обрабатывали смесью Et₂O/гептан (2:1) и очищали посредством FCC (10-60% EtOAc:гексан) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (11,46 г).

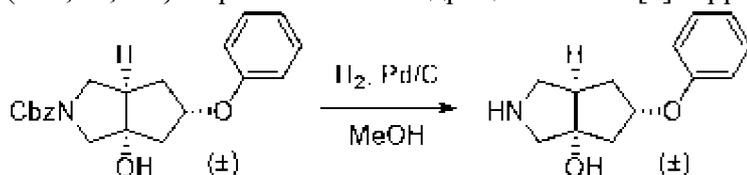
LCMS: Rt 2,29 мин; MS m/z 354,4 [M+H]⁺; Способ В.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,28 (м, 7H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,88-6,85 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,95-4,92 (м, 1H), 3,81-3,78 (м, 2H), 3,50-3,46 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 2,76-2,72 (м, 2H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,75 (м, 1H).

Стадия 7: рацемическая смесь:

(3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ола

(3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ола



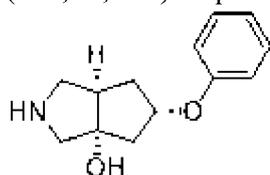
В колбу, содержащую бензил (3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат и бензил (3*aR*,5*R*,6*aS*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат (11,46 г, 32,4 ммоль), помещали магнитную мешалку и проводили продувание азотом. В колбу добавляли безводный MeOH (200 мл) при перемешивании при температуре окружающей среды. Колбу продували кислородом путем проведения двух циклов от вакуума до N₂ в коллекторе, а затем добавляли Pd/C (загрузка % Pd 10, влажный тип Degussa, 0,724 г, 6,80 ммоль) при перемешивании. Колбу накрывали резиновой мембраной и применяли вакуум два раза посредством циклов от азота к вакууму. Баллон с H₂ подсоединяли к длинной игле шприца, идущей ниже уровня жидкости, и вакуум нарушали путем открытия баллона H₂ в вакуумированную колбу с использованием пластмассового люэровского крана. Реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В колбу помещали впускную трубку для азота и колбу продували в течение 15 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывая DCM. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде белого твердого вещества (6,3 г), которое использовали на следующей стадии без очистки.

LCMS: Rt 0,85 мин; MS m/z 220,3 [M+H]⁺; Способ В.

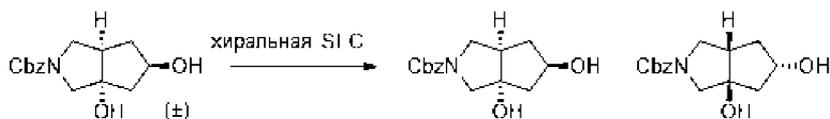
¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,31-7,19 (м, 2H), 6,97-6,82 (м, 3H), 3,24 (дд, J=11,6, 7,7 Гц, 1H), 2,94-2,81 (м, 2H), 2,66-2,48 (м, 2H), 2,31-2,15 (м, 2H), 2,09 (ддд, J=13,9, 4,7, 1,8 Гц, 1H), 1,81-1,69 (м, 1H). 1H ниже пика растворителя.

Промежуточное соединение 2

(3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ол



Стадия 1: бензил (3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат



Рацемическую смесь бензил (3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата и бензил (3a*R*,5*S*,6a*S*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (со стадии 5 для промежуточного соединения 1) (450 мг) разделяли посредством хиральной SFC с использованием условий, приведенных ниже, с получением бензил (3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (190 мг, пик 1) в виде бесцветного масла и бензил (3a*R*,5*S*,6a*S*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (220 мг, пик 2) в виде бесцветного масла.

Колонка: Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин

Подвижная фаза: CO₂ (A), MeOH с 0,1% NH₄OH (B), изократическая 60:40 (A:B)

Пик 1:

Хиральная SFC: Rt 1,58 мин (колонка: Chiralpak AD-3 50×4,6 мм I.D., 3 мкм, скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: CO₂ (A), MeOH с 0,05% DEA (B), градиентное элюирование: 5-40% B).

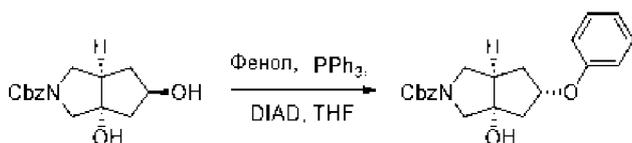
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,29 (м, 5H), 5,16 (с, 2H), 4,56-4,52 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,44-3,41 (м, 1H), 2,48-2,39 (м, 2H), 2,24-2,18 (м, 1H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,81 (ушир. с, 1H), 1,65 (ушир. с, 1H), 1,54-1,41 (м, 1H).

Пик 2:

Хиральная SFC: Rt 2,04 мин (колонка: Chiralpak AD-3 50×4,6 мм I.D., 3 мкм, скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: CO₂ (A), MeOH с 0,05% DEA (B), градиентное элюирование: 5-40% B).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,38-7,31 (м, 5H), 5,14 (с, 2H), 4,56-4,51 (м, 1H), 3,82-3,76 (м, 2H), 3,56-3,52 (м, 1H), 3,44-3,41 (м, 1H), 2,47-2,39 (м, 2H), 2,24-2,18 (м, 1H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,82 (ушир. с, 1H), 1,65 (ушир. с, 1H), 1,51-1,41 (м, 1H).

Стадия 2: бензил (3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат



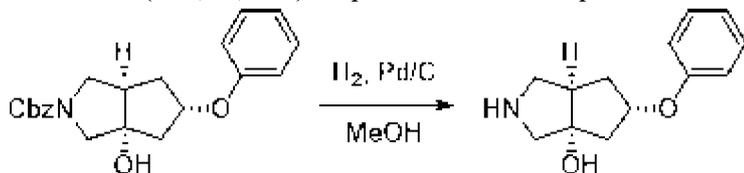
Начиная с бензил (3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (пик 1 из предшествующей стадии) и следуя методике, использованной

на стадии 6 для промежуточного соединения 1, было получено указанное в заголовке промежуточное соединение.

LCMS: Rt 0,84 мин; MS m/z 354,2 $[M+H]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,38-7,28 (м, 7H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,88-6,85 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,95-4,92 (м, 1H), 3,81-3,78 (м, 2H), 3,50-3,46 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 2,76-2,72 (м, 2H), 2,47-2,41 (м, 1H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,75 (м, 1H).

Стадия 3: (3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-3a(1*H*)-ол



Начиная с бензил (3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата и следуя методике, использованной на стадии 7 для промежуточного соединения 1, было получено указанное в заголовке промежуточное соединение.

LCMS: Rt 0,86 мин; MS m/z 220,0 $[M+H]^+$; Способ I.

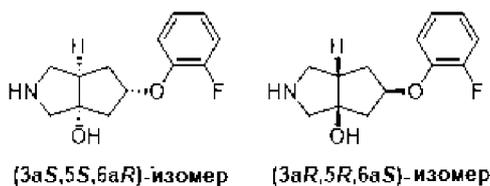
^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,33-7,21 (м, 2H), 6,94-6,84 (м, 3H), 4,88-4,66 (м, 2H), 3,06-3,01 (м, 1H), 2,72-2,65 (м, 2H), 2,53-2,51 (м, 1H), 2,46-2,42 (м, 1H), 2,30-2,14 (м, 2H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,92-1,86 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 1H).

Промежуточное соединение 3

Рацемическая смесь:

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3a(1*H*)-ола

(3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3a(1*H*)-ола



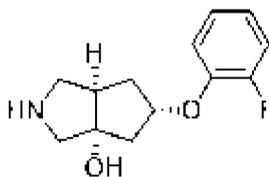
Ее синтезировали аналогично синтезу промежуточного соединения 1 с использованием 2-фторфенола на стадии 6.

LCMS: Rt 0,66 мин; MS m/z 238,3 $[M+H]^+$; Способ В.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7,26-7,14 (м, 2H), 7,14-7,02 (м, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 4,88-4,79 (м, 1H), 4,73 (ушир. с, 1H), 3,07-3,01 (м, 1H), 2,73-2,66 (м, 2H), 2,47-2,43 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,23-2,17 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,80-1,73 (м, 1H). 1H ниже пика растворителя.

Промежуточное соединение 4

(3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3a(1*H*)-ол



Его синтезировали аналогично синтезу промежуточного соединения 2 с использованием 2-фторфенола на стадии 2.

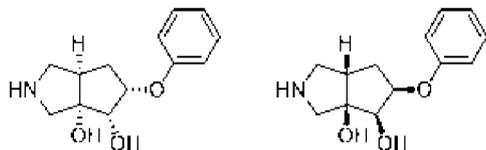
LCMS: Rt 0,87 мин; MS m/z 238,3 $[M+H]^+$; Способ I.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,21-7,15 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 1H), 6,95-6,89 (м, 1H), 4,85-4,79 (м, 1H), 4,74 (ушир. с, 1H), 3,07-3,01 (м, 1H), 2,73-2,66 (м, 2H), 2,47-2,43 (м, 1H), 2,36-2,25 (м, 1H), 2,23-2,17 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,97-1,91 (м, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H). 1H ниже пика растворителя.

Промежуточные соединения 5 и 6

(3a*S*,4*S*,5*S*,6a*R*)-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-3a,4(1*H*)-диол

(3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-3a,4(1*H*)-диол

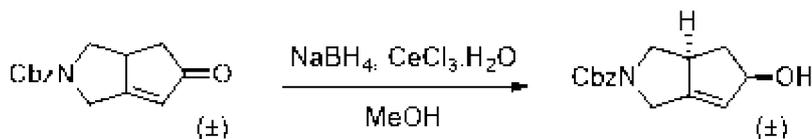


(3a*S*,4*S*,5*S*,6a*R*)-изомер (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-изомер

Стадия 1: рацемическая смесь:

бензил (3a*S*,5*R*)-5-гидрокси-3,3a,4,5-тетрагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата

бензил (3a*R*,5*S*)-5-гидрокси-3,3a,4,5-тетрагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



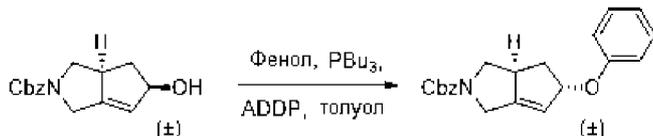
К перемешиваемому раствору (±)-бензил 5-оксо-3,3a,4,5-тетрагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (со стадии 3 промежуточного соединения 1) (2,0 г, 7,8 ммоль) в метаноле (500 мл) добавляли $CeCl_3 \cdot H_2O$ (5,7 г, 23,3 ммоль), а затем $NaBH_4$ (0,35 г, 9,36 ммоль) при $-70^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и материал растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой сушили посредством Na_2SO_4 , концентрировали и очищали посредством FCC (60% EtOAc:гексан) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,6 г).

LCMS: Rt 0,50 мин; MS m/z 260,2 $[M+H]^+$; Способ D.

1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,37-7,29 (м, 5H), 5,59 (д, $J=16$ Гц, 1H), 5,14 (м, 3H), 4,04 (дд, $J=16,0, 6,0$ Гц, 1H), 3,97-3,88 (м, 2H), 3,08-2,96 (м, 1H), 2,88 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,72-2,61 (м, 1H), 1,83 (т, $J=10,0$ Гц, 1H), 1,40-1,28 (м, 1H).

Стадия 2: рацемическая смесь:

бензил (3a*S*,5*S*)-5-фенокси-3,3a,4,5-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат
 бензил (3a*R*,5*R*)-5-фенокси-3,3a,4,5-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилат

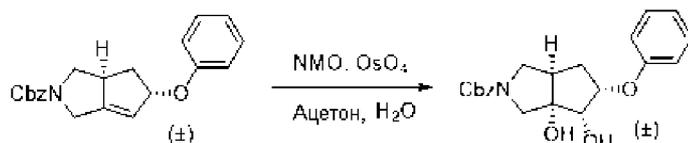


К раствору рацемата бензил (3a*S*,5*R*)-5-гидрокси-3,3a,4,5-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата и бензил (3a*R*,5*S*)-5-гидрокси-3,3a,4,5-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (6,0 г, 23,1 ммоль), фенола (2,6 г, 27,7 ммоль) и 1,1'-(азодикарбонил)дипиперидина (11,6 г, 46,2 ммоль) в толуоле (500 мл) добавляли трибутилфосфин (14 г, 69,3 ммоль) при к.т. и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (10% EtOAc:гексан) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (3,5 г).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,26 (м, 7H), 6,96-6,92 (м, 1H), 6,89 (д, J=8 Гц, 2H), 5,87 (д, J=14,8 Гц, 1H), 5,46 (дд, J=3,6, 2,4 Гц, 1H), 5,19-5,12 (м, 2H), 4,08-3,95 (м, 3H), 3,60-3,50 (м, 1H), 2,80 (дт, 10,4, 1,2 Гц, 1H), 2,39-2,30 (м, 1H), 1,90-1,83 (м, 1H).

Стадия 3: рацемическая смесь:

бензил (3a*S*,4*S*,5*S*,6a*R*)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата
 бензил (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



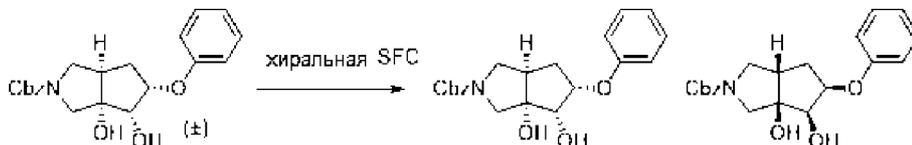
К раствору рацемата бензил (3a*S*,5*S*)-5-фенокси-3,3a,4,5-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата и бензил (3a*R*,5*R*)-5-фенокси-3,3a,4,5-тетрагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (2,5 г, 7,4 ммоль) и моногидрата N-оксида N-метилморфолина (17 г, 126,5 ммоль) в ацетоне (200 мл) и воде (200 мл) добавляли раствор OsO₄ (96 мг, 0,37 ммоль) в t-BuOH (20 мл) при к.т. и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, сушили посредством Na₂SO₄, концентрировали и очищали посредством FCC (50% EtOAc:гексан) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,5 г).

LCMS: Rt 1,40 мин; MS m/z 370,3 [M+H]⁺; Способ D.

Стадия 4: хиральное разделение:

бензил (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата

бензил (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата

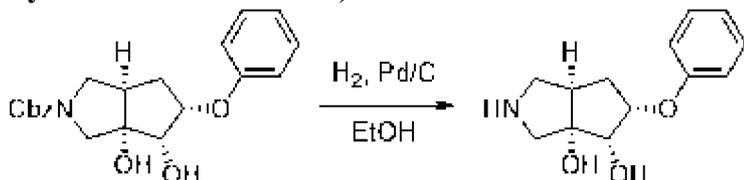


Рацемическую смесь бензил (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата и бензил (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (2,5 г) разделяли посредством хиральной SFC с использованием описанного ниже способа с получением бензил (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (хиральная SFC, Rt 7,23 мин, 1,2 г) и бензил (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (хиральная SFC, Rt 5,86 мин, 1,2 г).

Колонка: Chiralpak IG (10 мм×250 мм, 5 микрон), поток: 13 мл/мин

Подвижная фаза: CO₂ (A), EtOH:IPA, 1:1 (B), изократическая 70:30 (A:B)

Стадия 5: (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*,4(1*H*)-диол (промежуточное соединение 5)

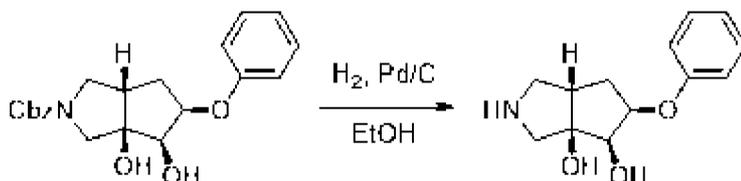


Раствор бензил (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (хиральная SFC, Rt 7,23 мин со стадии 4) (1,2 г, 3,24 ммоль) в EtOH (100 мл) встряхивали с 10% Pd на угле (120 мг) под H₂ (давление баллона) в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (750 мг), которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,55 мин; MS *m/z* 236,0 [M+H]⁺; Способ E.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,27-7,23 (м, 2H), 7,01-6,99 (м, 2H), 6,92 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,78-4,73 (м, 1H), 3,94 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,23-3,19 (м, 1H), 2,97 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,86 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,70-2,65 (м, 1H), 2,54-2,49 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H), 1,60-1,55 (м, 1H).

Стадия 6: (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*,4(1*H*)-диол (промежуточное соединение 6)



С использованием того же способа, что и для стадии 5, начиная с бензил (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (хиральная SFC, Rt 5,86 мин, со стадии 4) (1,2 г, 3,24 ммоль) было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (750 мг).

LCMS: Rt 0,55 мин; MS *m/z* 236,0 [M+H]⁺; Способ E.

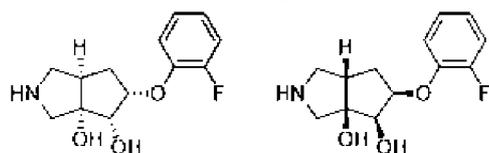
¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,27-7,23 (м, 2H), 7,01-6,99 (м, 2H), 6,92 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,78-4,73 (м, 1H), 3,93 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,94 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,82 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,66-2,63 (м, 1H), 2,52-2,46 (м, 1H), 2,30-2,23 (м, 1H), 1,60-1,52 (м, 1H).

Промежуточное соединение 7

Рацемическая смесь:

(3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*,4(1*H*)-диола

(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*,4(1*H*)-диола

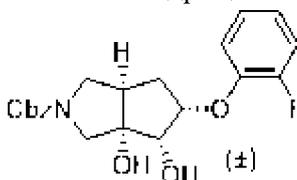


(3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-изомер (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-изомер

Стадии 1-3: рацемическая смесь:

бензил (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*,4-дигидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата

бензил (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*,4-дигидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата



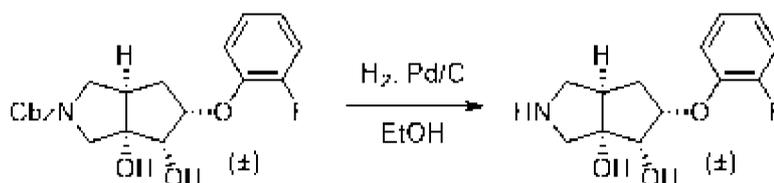
Указанное в заголовке промежуточное соединение синтезировали с использованием тех же способов, что и на стадиях 1-3 для промежуточных соединений 5 и 6, с использованием 2-фторфенола на стадии 2 вместо фенола.

LCMS: Rt 1,44 мин; MS *m/z* 388,0 [M+H]⁺; Способ D.

Стадия 4: рацемическая смесь:

(3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*,4(1*H*)-диола

(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*,4(1*H*)-диола

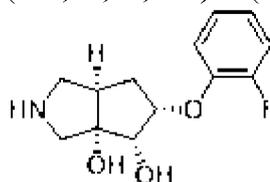


С использованием того же способа, что и на стадии 5 для промежуточного соединения 5, начиная с рацемической смеси бензил (3а S ,4 S ,5 S ,6а R)-5-(2-фторфенокси)-3а,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1 H)-карбоксилата и бензил (3а R ,4 R ,5 R ,6а S)-5-(2-фторфенокси)-3а,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1 H)-карбоксилата (200 мг), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (130 мг).

LCMS: Rt 0,11 мин; MS m/z 253,9 [M+H]⁺; Способ D.

Промежуточное соединение 8

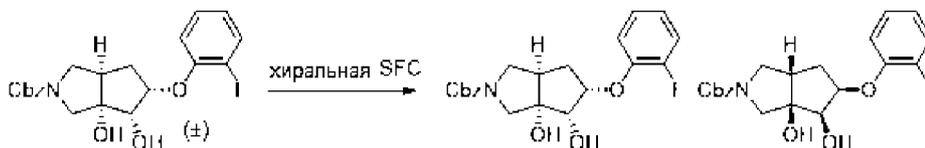
(3а S ,4 S ,5 S ,6а R)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а,4(1 H)-диол



Стадия 1: хиральное разделение:

бензил (3а S ,4 S ,5 S ,6а R)-5-(2-фторфенокси)-3а,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1 H)-карбоксилата

бензил (3а R ,4 R ,5 R ,6а S)-5-(2-фторфенокси)-3а,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1 H)-карбоксилата

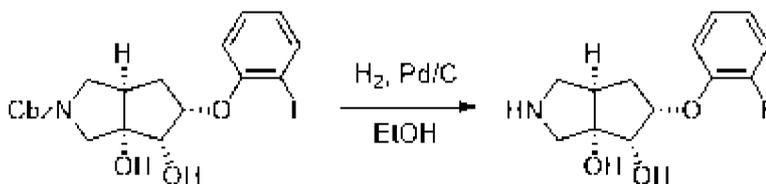


Рацемическую смесь бензил (3а S ,4 S ,5 S ,6а R)-5-(2-фторфенокси)-3а,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1 H)-карбоксилата и бензил (3а R ,4 R ,5 R ,6а S)-5-(2-фторфенокси)-3а,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1 H)-карбоксилата (стадия 3 промежуточного соединения 7, 1,0 г) разделяли посредством хиральной SFC с использованием способа, описанного ниже, с получением бензил (3а S ,4 S ,5 S ,6а R)-5-(2-фторфенокси)-3а,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1 H)-карбоксилата (хиральная SFC, Rt 13,24 мин, 0,5 г) и бензил (3а R ,4 R ,5 R ,6а S)-5-(2-фторфенокси)-3а,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1 H)-карбоксилата (хиральная SFC, Rt 19,13 мин, 0,5 г).

Колонка: Chiralpak IG (10 мм×250 мм, 5 микрон), поток: 15 мл/мин.

Подвижная фаза: CO₂ (А), EtOH:IPA, 1:1 (В), изократическая 70:30 (А:В).

Стадия 2: (3а S ,4 S ,5 S ,6а R)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а,4(1 H)-диол



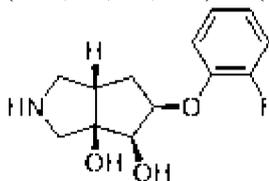
С использованием того же способа, что и на стадии 5 для промежуточного соединения 5, начиная с бензил (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (хиральная SFC, Rt 13,24 мин, со стадии 1) (500 мг), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (260 мг).

LCMS: Rt 0,11 мин; MS *m/z* 254,3 [M+H]⁺; Способ D.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,19 (дт, J=8,4, 1,6 Гц, 1H), 7,11-7,06 (м, 2H), 6,97-6,91 (м, 1H), 4,78-4,73 (м, 1H), 3,92 (д, J=3,2 Гц, 1H), 3,16 (дд, J=12,0, 7,6 Гц, 1H), 2,93 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,78 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,62 (дд, J=11,2, 2,8 Гц, 1H), 2,55-2,49 (м, 1H), 2,32-2,24 (м, 1H), 1,55-1,49 (м, 1H).

Промежуточное соединение 9

(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-3*a*,4(1*H*)-диол



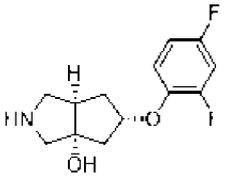
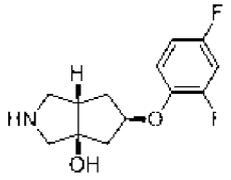
С использованием того же способа, что и на стадии 5 для промежуточного соединения 5, начиная с бензил (3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (хиральная SFC, Rt 19,13 мин, со стадии 1 для промежуточного соединения 8) (500 мг), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (270 мг).

LCMS: Rt 0,10 мин; MS *m/z* 254,0 [M+H]⁺; Способ D.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,20 (дт, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,98-6,94 (м, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,03 (д, J=4,0 Гц, 1H), 3,47-3,42 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 2H), 2,92-2,87 (м, 1H), 2,72-2,68 (м, 1H), 2,37-2,30 (м, 1H), 1,69-1,62 (м, 1H).

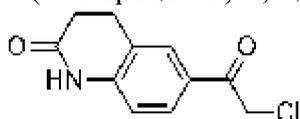
Следующее промежуточное соединение было получено с использованием сходных методик с соответствующими исходными материалами:

Промежуточное соединение	Наименование и структура	LCMS	¹ H-ЯМР
10	Рацемическая смесь: (3 <i>aS</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>aR</i>)-5-(2,4-дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-3 <i>a</i> (1 <i>H</i>)-ол (3 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(2,4-	Rt 0,73 мин; MS <i>m/z</i> 256,3 [M+H] ⁺ ; Способ H.	(400 МГц, метанол- <i>d</i> ₄) δ 7,11 (тд, J=9,2, 5,4 Гц, 1H), 6,95 (ддд, J=11,5,

	<p>дифторфенокси)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а(1H)-ол</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>(3aS,5S,6aR) изомер</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(3aR,5R,6aS) изомер</p> </div> </div>	<p>8,6, 3,0 Гц, 1H), 6,91-6,77 (м, 1H), 4,81-4,74 (м, 1H), 3,28- 3,18 (м, 1H), 2,94-2,80 (м, 2H), 2,68-2,49 (м, 2H), 2,32- 2,17 (м, 2H), 2,17-2,07 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H).</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Промежуточное соединение 11

6-(2-хлорацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



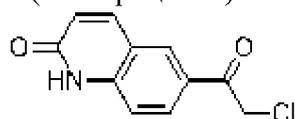
В круглодонной колбе к $AlCl_3$ (16,49 г, 124 ммоль) в атмосфере азота добавляли CS_2 (88 мл) и ее охлаждали до $0^\circ C$. Добавляли хлорацетилхлорид (3,40 мл, 42,4 ммоль). Через 10 минут добавляли 3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он (CAS# 553-03-7) (5,20 г, 35,3 ммоль) двумя порциями и реакционную смесь перемешивали при $45^\circ C$ в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и бесцветный растворитель декантировали, оставляя коричневый маслянистый преципитат. Этот остаток помещали на ледяную баню и медленно разбавляли льдом и холодной водой. Желтовато-коричневый преципитат фильтровали и промывали водой 3х, а затем сушили с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (7,46 г) в качестве не совсем белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,67 мин; MS m/z 224,2 $[M+H]^+$; Способ А.

1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,92-7,80 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,86 (с, 2H), 3,10-2,98 (м, 2H), 2,69-2,55 (м, 2H).

Промежуточное соединение 12

6-(2-хлорацетил)хинолин-2(1H)-он



К суспензии 6-(2-хлорацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (промежуточное соединение 11) (0,194 г, 0,867 ммоль) в хлороформе (17,35 мл) в атмосфере азота добавляли NBS (0,201 г, 1,13 ммоль) и бензоилпероксид (10,5 мг, 0,043 ммоль) и реакционную смесь

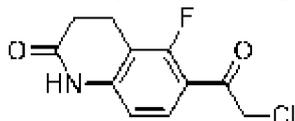
перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали, ополаскивая хлороформом 2х, и твердое вещество сушили в вакууме с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (114 мг) в виде светло-коричневого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,66 мин; MS m/z 222,1 [M+H]⁺; Способ А.

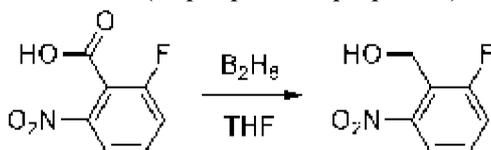
¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,39 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=8,7, 2,0 Гц, 1H), 8,06 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,68 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H).

Промежуточное соединение 13

6-(2-хлорацетил)-5-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



Стадия 1: (2-фтор-6-нитрофенил)метанол

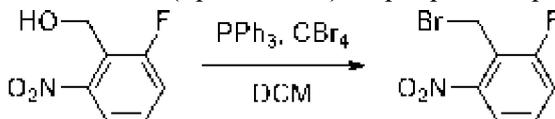


К раствору 2-фтор-6-нитробензойной кислоты (CAS# 385-02-4) (5 г, 27 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере N₂ капельно добавляли B₂H₆ (10 М в диметилсульфиде, 10 мл, 108 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, а затем при 60°C в течение 15,5 ч. Реакционную смесь очень медленно гасили MeOH (60 мл) и раствор перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (4,2 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,33 мин; MS m/z 154,2 [M+H-H₂O]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,78-7,71 (м, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 5,43 (ушир. с, 1H), 4,70 (д, J=1,6 Гц, 2H).

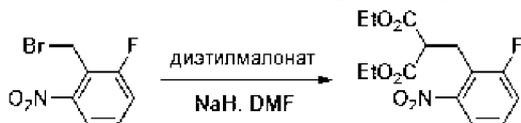
Стадия 2: 2-(бромметил)-1-фтор-3-нитробензол



К раствору (2-фтор-6-нитрофенил)метанола (3,0 г, 17,5 ммоль) в DCM (11,5 мл) добавляли CBr₄ (14,5 г, 43,8 ммоль) и PPh₃ (11,5 г, 43,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали DCM (2×20 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-10% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,1 г) в виде светло-желтого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,91-7,83 (м, 1H), 7,57-7,38 (м, 2H), 4,96 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,84 (д, J=1,6 Гц, 1H).

Стадия 3: диэтил 2-(2-фтор-6-нитробензил)малонат

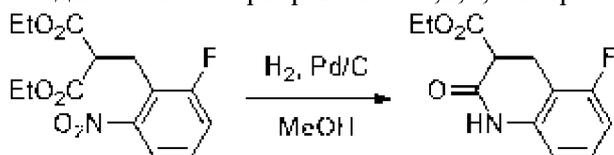


К раствору диэтилмалоната (1,72 г, 10,7 ммоль) в DMF (12 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 538 мг, 13,5 ммоль) порционно при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин, затем капельно добавляли раствор 2-(бромметил)-1-фтор-3-нитробензола (2,1 г, 8,97 ммоль) в DMF (8 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение других 15,5 ч. Реакционную смесь переливали в насыщенный водный NH₄Cl (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,3 г) в виде светло-желтого масла.

LCMS: Rt 1,02 мин; MS m/z 314,2 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80-7,74 (м, 1H), 7,44-7,31 (м, 2H), 4,21-4,15 (м, 4H), 3,79-3,73 (м, 1H), 3,57-3,53 (м, 2H), 1,25-1,21 (м, 6H).

Стадия 4: этил 5-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксилат

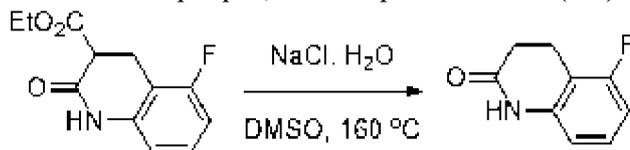


К раствору диэтил 2-(2-фтор-6-нитробензил)малоната (2,3 г, 7,34 ммоль) в MeOH (23 мл) добавляли 10% Pd/C (400 мг) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч в атмосфере H₂ (15 фунт./кв. дюйм (1 бар)). Суспензию фильтровали через целит, промывая EtOAc (3×5 мл). Объединенные фильтраты концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,6 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,81 мин; MS m/z 238,1 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,20 (ушир. с, 1H), 7,20-7,12 (м, 1H), 6,82-6,73 (м, 1H), 6,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,28-4,18 (м, 2H), 3,70-3,56 (м, 1H), 3,49-3,35 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 1,28-1,24 (м, 3H).

Стадия 5: 5-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



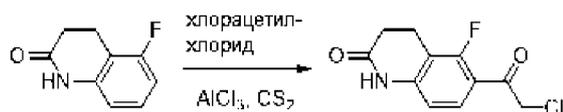
К раствору этил 5-фтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксилата (1,6 г, 6,74 ммоль) в DMSO (160 мл) и воде (16 мл) добавляли NaCl (1,18 г, 20,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 160°C в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические

фазы промывали насыщенным водным NaCl (3×40 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,52 мин; MS m/z 166,0 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,51 (ушир. с, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,81-6,69 (м, 1H), 6,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,03-2,99 (м, 2H), 2,71-2,59 (м, 2H).

Стадия 6: 6-(2-хлорацетил)-5-фтор-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он

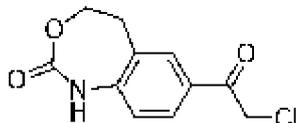


С использованием того же способа, что и для промежуточного соединения 11, начиная с 5-фтор-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-она (500 мг, 3,03 ммоль), был получен неочищенный материал, который очищали посредством FCC (30-80% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (300 мг) в виде белого твердого вещества.

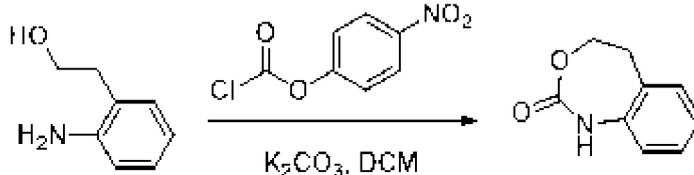
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,60 (ушир. с, 1H), 7,89-7,85 (м, 1H), 6,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,70 (д, J=3,2 Гц, 2H), 3,10-3,06 (м, 2H), 2,74-2,69 (м, 2H).

Промежуточное соединение 14

7-(2-хлорацетил)-4,5-дигидробензо[*d*][1,3]оксазепин-2(1H)-он



Стадия 1: 4,5-дигидробензо[*d*][1,3]оксазепин-2(1H)-он

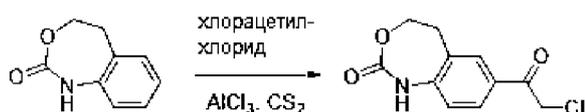


К раствору 2-(2-аминофенил)этан-1-ола (CAS# 5339-85-5) (4,8 г, 35,0 ммоль) в DCM (96 мл) добавляли K₂CO₃ (9,67 г, 70,0 ммоль) и 4-нитрофенилкарбонхлоридат (10,6 г, 52,5 ммоль) и их перемешивали при к.т. в течение 16 ч, а затем разбавляли водой (40 мл), экстрагировали DCM (3×30 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-90% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,2 г) в виде коричневого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,57 мин; MS m/z 164,0 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,08-8,74 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 7,11-7,09 (м, 1H), 7,07-6,96 (м, 2H), 4,62-4,47 (м, 2H), 3,29-3,14 (м, 2H).

Стадия 2: 7-(2-хлорацетил)-4,5-дигидробензо[*d*][1,3]оксазепин-2(1H)-он



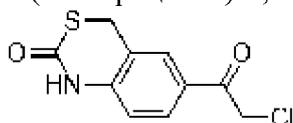
С использованием того же способа, что и для промежуточного соединения 11, начиная с 4,5-дигидробензо[*d*][1,3]оксазепин-2(1*H*)-она (500 мг, 3,06 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (700 мг) в качестве не совсем белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,64 мин; MS *m/z* 240,0 [M+H]⁺; Способ J.

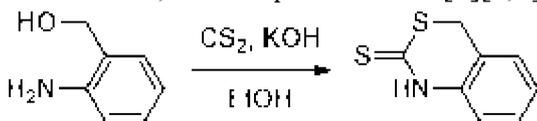
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,97 (с, 1H), 7,87-7,65 (м, 2H), 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 4,51-4,31 (м, 2H), 3,26-3,12 (м, 2H).

Промежуточное соединение 15

6-(2-хлорацетил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он



Стадия 1: 1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-тион

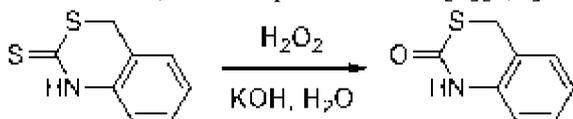


К раствору KOH (3,42 г, 60,9 ммоль) в EtOH (30 мл) капельно добавляли CS₂ (7,36 мл, 122 ммоль) при 0°C. Добавляли (2-аминофенил)метанол (CAS# 5344-90-1) (5 г, 41 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали. Добавляли KOH (10% водный, 80 мл) и полученный преципитат отфильтровывали. Фильтрат подкисляли 1 Н HCl, и твердое вещество собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (7 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,60 мин; MS *m/z* 181,9 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,95 (ушир. с, 1H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 6,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,03 (с, 2H).

Стадия 2: 1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он

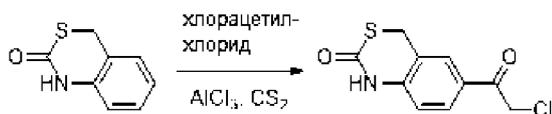


К раствору 1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-тиона (2 г, 11 ммоль) в 1 М водном растворе KOH (120 мл) добавляли H₂O₂ (3% водный, 120 мл). Его перемешивали при к.т. в течение 1 ч и полученный преципитат собирали фильтрацией и промывали IPA (5 мл) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,48 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,64 мин; MS *m/z* 166,0 [M+H]⁺; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,55 (ушир. с, 1H), 7,27 (с, 1H), 7,20 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,13-7,05 (м, 1H), 6,89 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,10 (с, 2H).

Стадия 3: 6-(2-хлорацетил)-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он



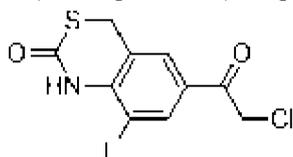
Следовали способу для промежуточного соединения 11, начиная с 1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-она (500 мг, 3,03 ммоль). После разбавления реакционной смеси льдом смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл), сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (600 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,60 мин; MS m/z 241,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

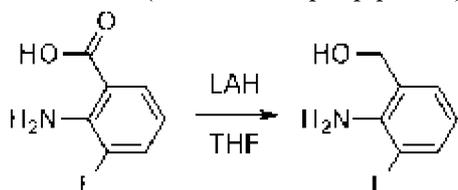
^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,13 (с, 1H), 7,99-7,81 (м, 2H), 7,11 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 4,30 (с, 2H).

Промежуточное соединение 16

6-(2-хлорацетил)-8-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он



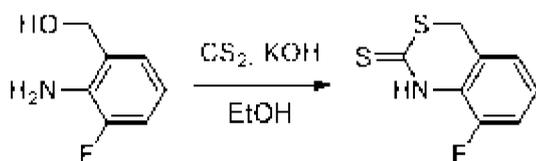
Стадия 1: (2-амино-3-фторфенил)метанол



К перемешиваемой суспензии LAH (13,7 г, 361 ммоль) в THF (100 мл) в атмосфере N_2 при 0°C капельно добавляли раствор 2-амино-3-фторбензойной кислоты (CAS# 825-22-9) (28 г, 180 ммоль) в THF (200 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Капельно добавляли воду (13,7 мл), а затем капельно добавляли 15% водный NaOH (13,7 мл). Реакционную смесь разбавляли THF (100 мл) и водой (41,1 мл), а затем сушили посредством Na_2SO_4 и фильтровали, промывая EtOAc (2×100 мл). Объединенную органическую фазу вновь сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-80% $\text{EtOAc}:\text{PE}$) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (20 г) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,01-6,95 (м, 1H), 6,87 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,68-6,62 (м, 1H), 4,71 (с, 2H), 4,25 (ушир. с, 2H), 1,68 (ушир. с, 1H).

Стадия 2: 8-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-тион

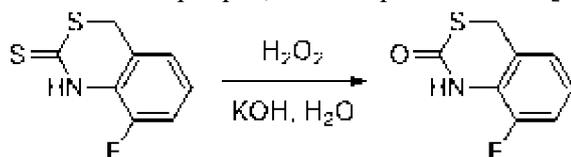


С использованием того же способа, что и на стадии 1 для промежуточного соединения 15, начиная с (2-амино-3-фторфенил)метанол (5 г, 35 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (9 г) в виде белого твердого вещества которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,62 мин; MS m/z 199,9 $[M+H]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,47 (ушир. с, 1H), 7,19-6,94 (м, 3H), 4,06 (с, 2H).

Стадия 3: 8-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он

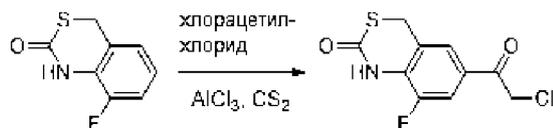


К раствору 8-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-тиона (2,0 г, 10,0 ммоль) в 1 М водном растворе KOH (20 мл) медленно добавляли H_2O_2 (30% водный, 4,0 мл, 40,2 ммоль). Его перемешивали при к.т. в течение 4 ч. pH доводили до ~ 7 посредством 1 Н HCl и разбавляли насыщенным водным $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, а затем экстрагировали EtOAc (3 \times 50 мл), сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-60% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,0 г) в виде белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,49 мин; MS m/z 183,9 $[M+H]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (ушир. с, 1H), 7,13-6,98 (м, 3H), 4,14 (с, 2H).

Стадия 4: 6-(2-хлорацетил)-8-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он

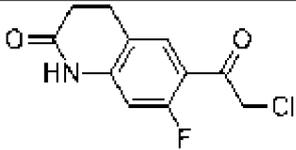
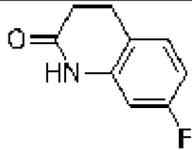
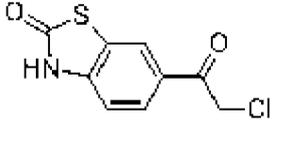
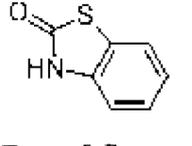


Следовали способу для промежуточного соединения 11, начиная с 8-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-она. После разбавления реакционной смеси льдом смесь экстрагировали EtOAc 3х, сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,70 мин; MS m/z 259,9 $[M+H]^+$; Способ J.

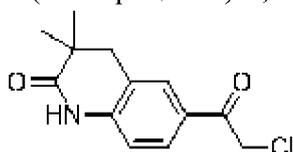
^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,18 (с, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 4,36 (с, 2H).

Следующие промежуточные соединения получали с использованием сходных методик из указанных исходных материалов.

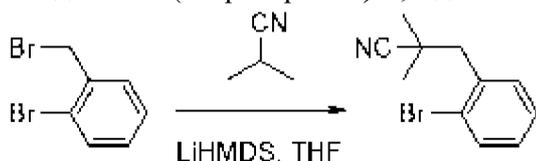
Промежуточное соединение	Структура и наименование	Исходный материал	LCMS	¹ H-ЯМР
17	 <p>6-(2-хлорацетил)-7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1<i>H</i>)-он</p>	 <p>7-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1<i>H</i>)-он CAS# 4590-52-7</p>	Rt 0,58 мин; MS m/z 242,0 Способ J.	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,58 (с, 1H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,72 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,96 (д, J=2,4 Гц, 2H), 2,93 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,49-2,42 (м, 2H).
18	 <p>6-(2-хлорацетил)бензо[<i>d</i>]тиазол-2(3<i>H</i>)-он</p>	 <p>Бензо[<i>d</i>]тиазол-2(3<i>H</i>)-он CAS# 934-34-9</p>	Rt 0,59 мин; MS m/z 227,9 Способ J.	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12,37 (с, 1H), 8,27 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,23 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H).

Промежуточное соединение 19

6-(2-хлорацетил)-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



Стадия 1: 3-(2-бромфенил)-2,2-диметилпропаннитрил

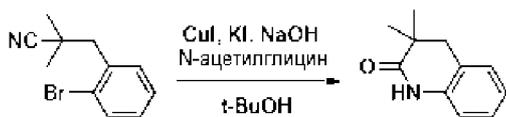


К раствору изобутиронитрила (3,59 г, 52 ммоль) в сухом THF (30 мл) при 0°C капельно добавляли LiHMDS (1,0 М в THF, 80 мл, 80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, а затем добавляли раствор 1-бром-2-(бромметил)бензола (CAS# 3433-80-5) (10 г, 40 ммоль) в сухом THF (70 мл) и проводили перемешивание при к.т. в течение 11,5 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным NH₄Cl (60 мл), экстрагировали EtOAc (3×100 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-20% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (9,2 г) в виде бесцветного масла.

LCMS: Rt 0,88 мин; MS m/z 238,0 и 240,1 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,61-7,58 (м, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 3,09 (с, 2H), 1,44 (с, 6H).

Стадия 2: 3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

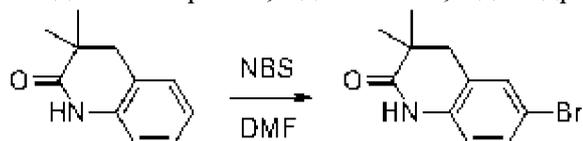


К раствору 3-(2-бромфенил)-2,2-диметилпропаннитрила (5 г, 21 ммоль) в *t*-BuOH (210 мл) добавляли CuI (600 мг, 3,15 ммоль), KI (105 мг, 0,63 ммоль), NaOH (3,36 г, 84,0 ммоль) и *N*-ацетилглицин (738 мг, 0,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM, фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,2 г) в виде белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,65 мин; MS m/z 176,1 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,04 (ушир. с, 1H), 7,22-7,11 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,77 -6,74 (м, 1H), 2,81 (с, 2H), 1,22 (с, 6H).

Стадия 3: 6-бром-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



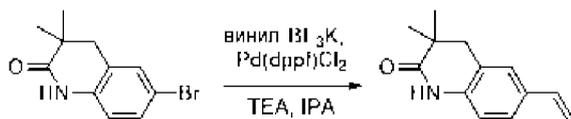
К раствору 3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,1 г, 6,3 ммоль) в DMF (11 мл) при 0°C капельно добавляли раствор NBS (1,23 г, 6,91 ммоль) в DMF (11 мл) и проводили перемешивание при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и преципитированное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали водой

(10 мл) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,26 г) в виде желтого твердого вещества которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,75 мин; MS m/z 254,0 и 256,0 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (ушир. с, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 6,68-6,58 (м, 1H), 2,78 (с, 2H), 1,21 (с, 6H).

Стадия 4: 3,3-диметил-6-винил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

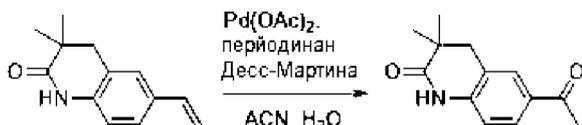


К раствору 6-бром-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,26 г, 4,96 ммоль) и винилтрифторбората калия (1,33 г, 9,92 ммоль) в изопропанол (13 мл) добавляли триэтиламин (2,07 мл, 14,9 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (363 мг, 0,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере N₂ при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали, а затем разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×40 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (30-70% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (800 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,83 мин; MS m/z 202,1 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,69 (ушир. с, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,76-6,58 (м, 2H), 5,69-5,64 (м, 1H), 5,20-5,17 (м, 1H), 2,81 (с, 2H), 1,22 (с, 6H).

Стадия 5: 6-ацетил-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

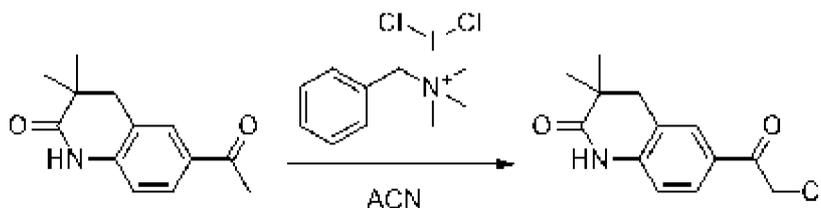


К раствору 3,3-диметил-6-винил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (700 мг, 3,48 ммоль) в ацетонитриле (16,8 мл) и воде (2,4 мл) добавляли Pd(OAc)₂ (78 мг, 0,35 ммоль) и периодинан Десс-Мартина (1,77 г, 4,17 ммоль). Проводили перемешивание в атмосфере N₂ при 60°C в течение 2 ч, а затем фильтрацию через небольшой слой силикагели, промывая EtOAc (2×10 мл) и фильтрат концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (50-80% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (570 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,80 мин; MS m/z 218,2 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (ушир. с, 1H), 7,84-7,80 (м, 2H), 6,82-6,80 (м, 1H), 2,87 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,23 (с, 6H).

Стадия 6: 6-(2-хлорацетил)-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



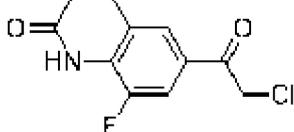
К раствору 6-ацетил-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она (300 мг, 1,38 ммоль) в ацетонитриле (4,6 мл) добавляли дихлоридат бензилтриметиламмония (961 мг, 2,76 ммоль) и реакцию перемешивали в атмосфере N₂ при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, а затем разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным тиосульфатом натрия, сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (60-100% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (200 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,78 мин; MS m/z 252,1 [M+H]⁺; Способ J.

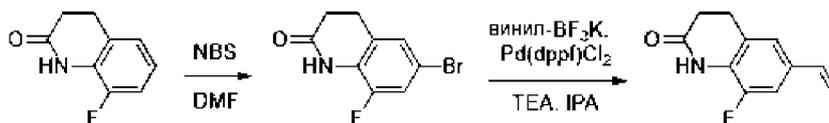
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,17 (ушир. с, 1H), 7,84-7,81 (м, 2H), 6,86-6,83 (м, 1H), 4,66 (с, 2H), 2,88 (с, 2H), 1,24 (с, 6H).

Промежуточное соединение 20

6-(2-хлорацетил)-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



Стадии 1 и 2: 8-фтор-6-винил-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

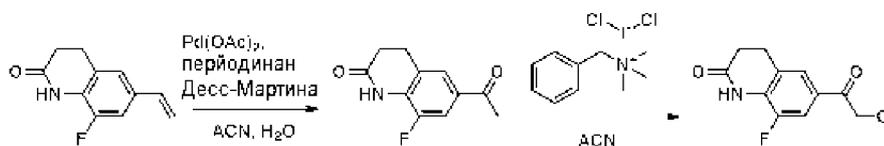


С использованием тех же способов, что и на стадиях 3 и 4 для промежуточного соединения 19, начиная с 8-фтор-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она (CAS# 143268-79-5) (700 мг, 4,24 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (468 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,76 мин; MS m/z 192,1 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,85 (ушир. с, 1H), 7,08-6,97 (м, 2H), 6,65-6,51 (м, 1H), 5,68-5,64 (м, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 3,02-2,98 (м, 2H), 2,70-2,63 (м, 2H).

Стадии 3 и 4: 6-(2-хлорацетил)-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



С использованием тех же способов, что и на стадиях 5 и 6 для промежуточного

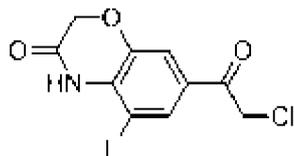
соединения 19, начиная с 8-фтор-6-винил-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-она (790 мг, 4,13 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (500 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,73 мин; MS m/z 242,1 $[M+H]^+$; Способ J.

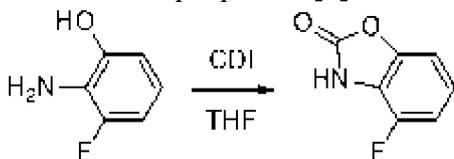
1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,52 (с, 1H), 7,74-7,66 (м, 2H), 5,11 (с, 2H), 3,03-2,99 (м, 2H), 2,56-2,50 (м, 2H).

Промежуточное соединение 21

7-(2-хлорацетил)-5-фтор-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-он



Стадия 1: 4-фторбензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-он

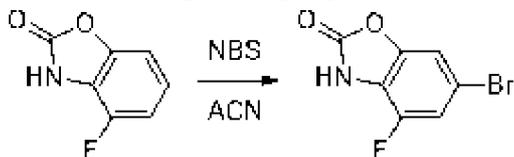


К раствору 2-амино-3-фторфенола (CAS# 53981-23-0) (4,0 г, 31,5 ммоль) в THF (60 мл) порционно добавляли CDI (10,2 г, 62,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали 2 Н HCl (2×50 мл), промывали насыщенным раствором (50 мл), сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (3,7 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,73 мин; MS m/z 154,1 $[M+H]^+$; Способ L.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 12,25 (ушир. с, 1H), 7,19-7,14 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 2H).

Стадия 2: 6-бром-4-фторбензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-он

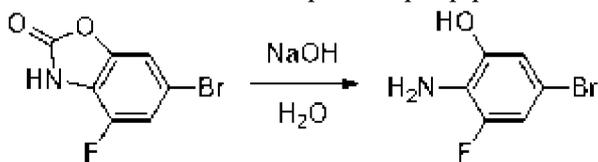


К раствору 4-фторбензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-она (3,7 г, 24,2 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли NBS (5,16 г, 29,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч, а затем переливали в воду (50 мл) и частично концентрировали для удаления ацетонитрила. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×30 мл), сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (5,3 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,78 мин; MS m/z 231,9 и 233,9 $[M+H]^+$; Способ L.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12,45 (ушир. с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44-7,41 (м, 1H).

Стадия 3: 2-амино-5-бром-3-фторфенол

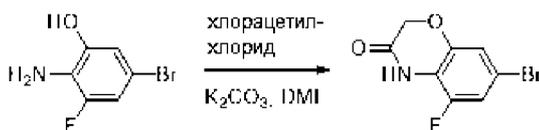


К раствору 6-бром-4-фторбензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-она (5,3 г, 22,8 ммоль) добавляли 3 М водн. NaOH (50 мл) и его перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, подкисляли 1 Н водн. HCl до pH=6, экстрагировали EtOAc (3×50 мл), сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (4,46 г) в виде коричневого твердого вещества которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,56 мин; MS m/z 205,9 и 207,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ L.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,96 (ушир. с, 1H), 6,80-6,76 (м, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,58 (ушир. с, 2H).

Стадия 4: 7-бром-5-фтор-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-он

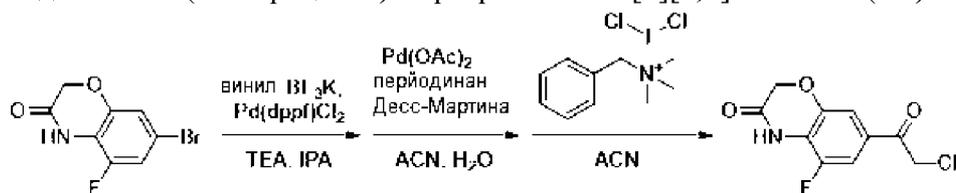


К раствору 2-амино-5-бром-3-фторфенола (2 г, 9,7 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли хлорацетилхлорид (1,12 г, 9,71 ммоль) и K_2CO_3 (2,68 г, 19,4 ммоль) и его перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, переливали в воду (20 мл), экстрагировали DCM (5×20 мл), промывали насыщенным рассолом (20 мл), сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-100% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,7 г) в виде не совсем белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,64 мин; MS m/z 246,0 и 247,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,02 (с, 1H), 7,24-7,21(м, 1H), 7,08-7,07 (м, 1H), 4,64 (с, 2H).

Стадии 5-7: 7-(2-хлорацетил)-5-фтор-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-он



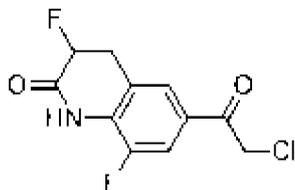
С использованием тех же способов, что и на стадиях 4-6 для промежуточного соединения 19, начиная с 7-бром-5-фтор-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-она, было получено указанное в заголовке промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,69 мин; MS m/z 243,9 [M+H]⁺; Способ L.

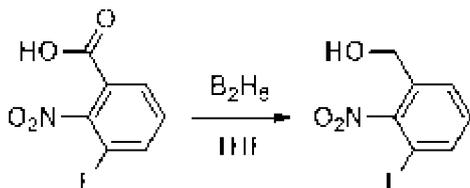
¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,32 (с, 1H), 7,55-7,52 (м, 1H), 7,44 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 4,72 (с, 2H).

Промежуточное соединение 22

(±)-6-(2-хлорацетил)-3,8-дифтор-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он



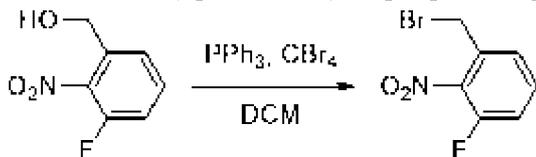
Стадия 1: (3-фтор-2-нитрофенил)метанол



К 3-фтор-2-нитробензойной кислоте (CAS# 1000339-51-4) (5,0 г, 27 ммоль) в атмосфере N₂ при к.т. капельно добавляли 1 М В₂Н₆ в THF (100 мл, 100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем при 70°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и капельно добавляли MeOH (200 мл), и ее перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (4,3 г) в виде желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,71-7,64 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 2H), 5,64 (ушир. с, 1H), 4,63 (с, 2H).

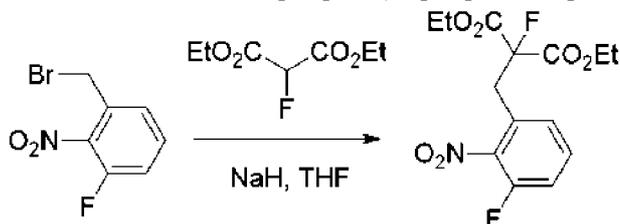
Стадия 2: 1-(бромметил)-3-фтор-2-нитробензол



С использованием того же способа, что и на стадии 2 для промежуточного соединения 13, начиная с (3-фтор-2-нитрофенил)метанола (2,0 г, 11,7 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (2,0 г) в виде светло-желтого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,75-7,71 (м, 1H), 7,65-7,58 (м, 2H), 4,80 (с, 2H).

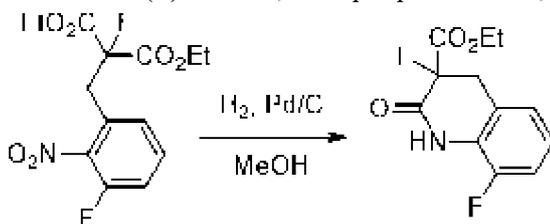
Стадия 3: диэтил 2-фтор-2-(3-фтор-2-нитробензил)малонат



К раствору диэтил 2-фтормалоната (CAS# 685-88-1) (1,75 г, 9,83 ммоль) в THF (40 мл) при 0°C порционно добавляли NaH (60% в минеральном масле, 455 мг, 11,4 ммоль) и его перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Добавляли 1-(бромметил)-3-фтор-2-нитробензол (2,0 г, 8,6 ммоль) и проводили перемешивание при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь переливали в насыщенный водный NH₄Cl (40 мл), экстрагировали EtOAc (3×30 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,3 г) в виде светло-желтого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,73-7,66 (м, 1H), 7,62-7,56 (м, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 4,29-4,17 (м, 4H), 3,76 (с, 1H), 3,70 (с, 1H), 1,17 (т, *J*=7,2 Гц, 6H).

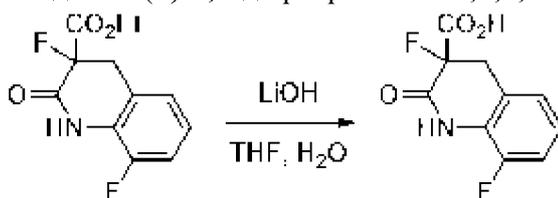
Стадия 4: (±)-этил 3,8-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксилат



С использованием того же способа, что и на стадии 4 для промежуточного соединения 13, начиная с диэтил 2-фтор-2-(3-фтор-2-нитробензил)малоната (2,3 г, 6,94 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (1,5 г) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,08 (с, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 7,07-7,00 (м, 1H), 4,29-4,17 (м, 2H), 3,66 (д, *J*=4,0 Гц, 1H), 3,60 (с, 1H), 1,14 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).

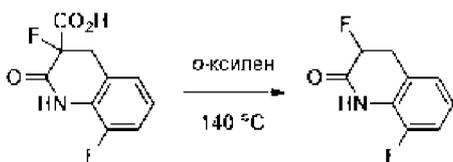
Стадия 5: (±)-3,8-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновая кислота



К раствору (±)-этил 3,8-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоксилата (2,1 г, 8,23 ммоль) в THF (20 мл) добавляли LiOH·H₂O (518 мг, 12,3 ммоль) в воде (20 мл) и его перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH 6 насыщенным водным раствором лимонной кислоты, экстрагировали EtOAc (3×20 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,0 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,43 мин; MS *m/z* 228,0 [M+H]⁺; Способ L.

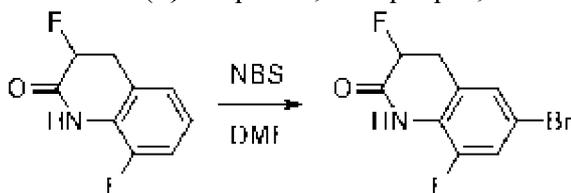
Стадия 6: (±)-3,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



Раствор (\pm)-3,8-дифтор-2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-карбоновой кислоты (2,0 г) в *o*-ксилоле (40 мл) перемешивали при 140°C в течение 16 ч, а затем охлаждали, концентрировали и очищали посредством FCC (0-50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,5 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,54 (ушир. с, 1H), 7,18-7,06 (м, 2H), 7,03-6,96 (м, 1H), 5,37-5,17 (м, 1H), 3,44-3,34 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H).

Стадия 7: (\pm)-6-бром-3,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

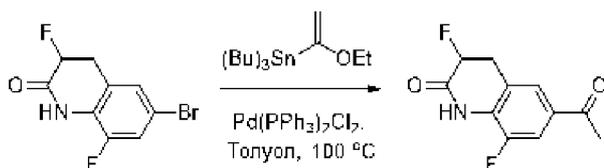


С использованием того же способа, что и на стадии 3 для промежуточного соединения 19, начиная с (\pm)-3,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (1,4 г, 7,64 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (1,7 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,64 мин; MS m/z 262,0 и 264,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,67 (с, 1H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 5,36-5,17 (м, 1H), 3,45-3,35 (м, 1H), 3,30 (ушир. с, 1H).

Стадия 8: (\pm)-6-ацетил-3,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

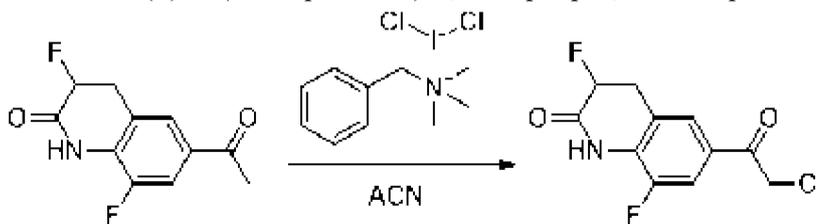


К раствору (\pm)-6-бром-3,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она (500 мг, 1,91 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (CAS# 97674-02-7) (1,29 мл, 1,38 г, 3,82 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (134 мг, 0,19 ммоль) и его перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли насыщенным водным KF (10 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-60% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (260 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,32 мин; MS m/z 226,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,63 (с, 1H), 7,41-7,28 (м, 2H), 5,41-5,14 (м, 1H), 4,77-4,76 (м, 1H), 4,28-4,27 (м, 1H), 3,32 (с, 3H).

Стадия 9: (\pm)-6-(2-хлорацетил)-3,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



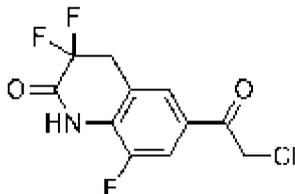
С использованием того же способа, что и на стадии 6 для промежуточного соединения 19, начиная с (\pm)-6-ацетил-3,8-дифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она (160 мг, 0,710 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (80 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,55 мин; MS m/z 260,0 $[M+H]^+$; Способ J.

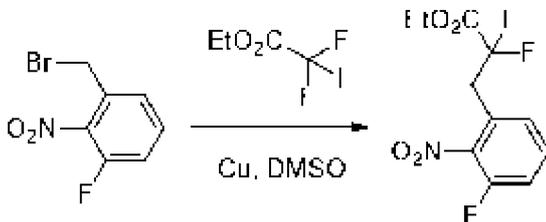
1H -ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,77 (ушир. с, 1H), 7,72-7,68 (м, 2H), 5,30-5,13 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,51-3,43 (м, 2H).

Промежуточное соединение 23

6-(2-хлорацетил)-3,3,8-трифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



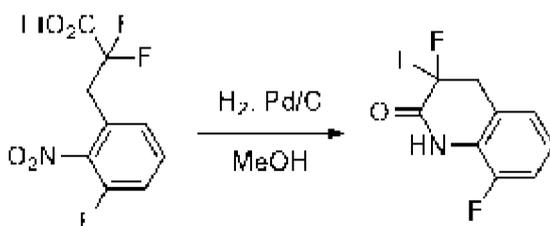
Стадия 1: этил 2,2-дифтор-3-(3-фтор-2-нитрофенил)пропаноат



К раствору этил 2,2-дифтор-2-йодацетата (CAS# 7648-30-8) (6,4 г, 25,6 ммоль) в DMSO (40 мл) добавляли Cu (3,58 г, 56,4 ммоль) и 1-(бромметил)-3-фтор-2-нитробензол (со стадии 2 для промежуточного соединения 22, 4,0 г, 17,1 ммоль) и его перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и фильтровали, ополаскивая EtOAc (2×10 мл). Объединенный фильтрат экстрагировали EtOAc (3×20 мл), промывали насыщенным раствором (50 мл), сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-15% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (3,0 г) в виде светло-желтого масла.

1H -ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7,77-7,71 (м, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 2H), 3,81-3,71 (м, 2H), 1,25-1,20 (м, 3H).

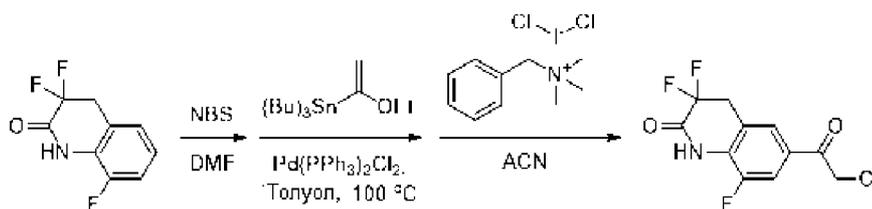
Стадия 2: 3,3,8-трифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



С использованием того же способа, что и на стадии 4 для промежуточного соединения 13, начиная с этил 2,2-дифтор-3-(3-фтор-2-нитрофенил)пропаноата (1,5 г, 5,41 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (920 мг) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11,18 (ушир. с, 1H), 7,27-7,03 (м, 3H), 3,73 (т, $J=17,2$ Гц, 2H).

Стадии 3-5: 6-(2-хлорацетил)-3,3,8-трифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



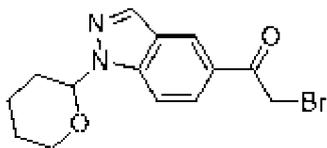
С использованием тех же способов, что и на стадиях 7-9 для промежуточного соединения 22, начиная с 3,3,8-трифтор-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-она, было получено указанное в заголовке промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,69 мин; MS m/z 277,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

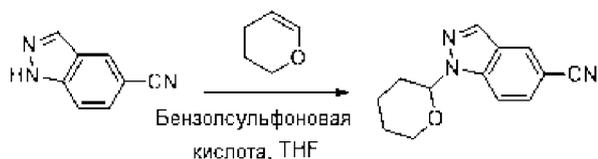
^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,29 (ушир. с, 1H), 7,80-7,62 (м, 2H), 4,61 (с, 2H), 3,66-3,58 (м, 2H).

Промежуточное соединение 24

2-бром-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)этан-1-он



Стадия 1: 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазоле-5-карбонитрил

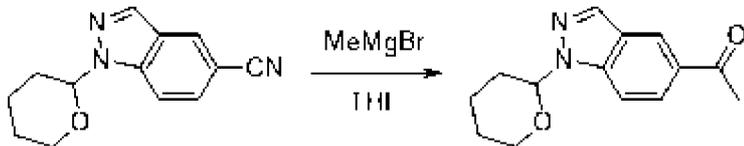


К раствору 1H-индазол-5-карбонитрила (CAS# 74626-47-4) (2,0 г, 14,0 ммоль) и бензолсульфоновой кислоты (221 мг, 1,40 ммоль) в THF (50 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (CAS# 110-87-2) (4,70 г, 55,9 ммоль) и его перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством FCC (0-25% EtOAc:гептан) с получением указанного в заголовке

промежуточного соединения (3,2 г) в виде светло-розового масла.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, DCM-d_2) δ 8,17 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,76 (дт, $J=8,7, 1,0$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,8, 1,5$ Гц, 1H), 5,78 (дд, $J=9,3, 2,7$ Гц, 1H), 4,07-3,98 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,58-2,46 (м, 1H), 2,23-2,06 (м, 2H), 1,89-1,64 (м, 3H).

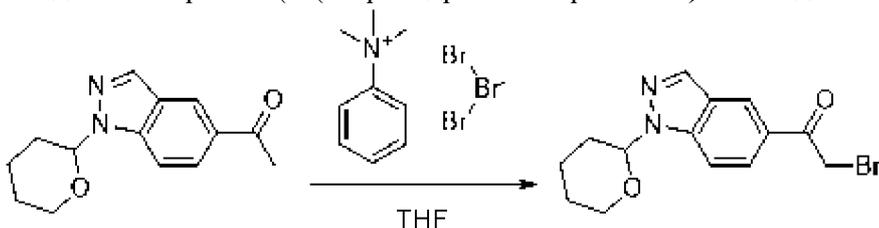
Стадия 2: 1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)этан-1-он



К раствору 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-карбонитрила (3,38 г, 14,9 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере N_2 при 0°C капельно добавляли метилмагнийбромид (3,0 М в диэтиловом эфире, 24,8 мл, 74,4 ммоль). Полученную суспензию нагревали при 60°C в течение 3 ч и при 73°C в течение 2 ч, а затем разбавляли водой (100 мл) и 1 Н HCl до pH=7. Ее экстрагировали EtOAc, промывали насыщенным рассолом, сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (3,78 г) в виде оранжевого масла, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 1,11 мин; MS m/z 245,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ К.

Стадия 3: 2-бром-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)этан-1-он

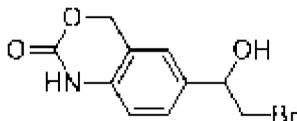


К раствору 1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-5-ил)этан-1-она (1,86 г, 7,6 ммоль) в THF (25 мл) при 0°C добавляли раствор трибромид фенилтриметиламмония (3,0 г, 8,0 ммоль) в THF (25 мл). Через 10 мин реакцию смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и очищали посредством FCC (0-20% EtOAc:гептан) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (880 мг) в виде светло-желтого масла.

LCMS: Rt 1,26 мин; MS m/z 323,2 и 325,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ К.

Промежуточное соединение 25

6-(2-бром-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он



Стадия 1: 6-бром-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он

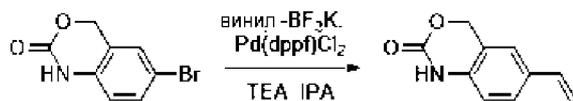


К раствору (2-амино-5-бромфенил)метанола (CAS# 20712-12-3) (1,2 г, 5,94 ммоль) в сухом THF (20 мл) при 0°C медленно добавляли раствор трифосгена (2,11 г, 7,13 ммоль) в THF (5 мл). Через 10 минут капельно добавляли триэтиламин (2,92 мл, 20,79 ммоль) и реакционную смесь нагревали до к.т. и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь переливали на дробленый лед, экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (850 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,60 мин; MS m/z 228,0 и 230,0 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (ушир. с, 1H), 7,41-7,38 (м, 1H), 7,27-7,26 (м, 1H), 6,76-6,73 (м, 1H), 5,30 (с, 2H).

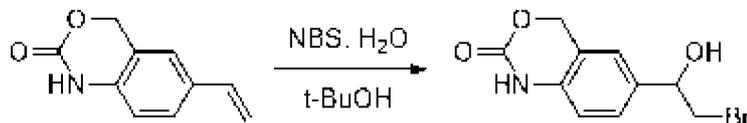
Стадия 2: 6-винил-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он



С использованием того же способа, что и на стадии 4 для промежуточного соединения 19, начиная с 6-бром-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-она, было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (400 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,33-8,26 (м, 1H), 7,33-7,30 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 6,82-6,79 (м, 1H), 6,69-6,62 (м, 1H), 5,70-5,65 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 5,24-5,20 (м, 1H).

Стадия 3: 6-(2-бром-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он



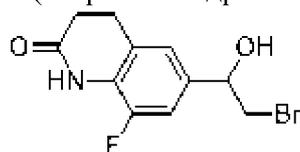
К раствору 6-винил-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-она (190 мг, 0,57 ммоль) в H₂O (1,5 мл) и *t*-BuOH (0,75 мл) добавляли NBS (91 мг, 0,51 ммоль) и его перемешивали при 40°C в течение 1 ч.

Реакционную смесь разбавляли H₂O (10 мл), экстрагировали EtOAc (2×5 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством препаративной TLC (2:1 EtOAc:PE, R_f=0,5) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (210 мг) в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,62 мин; MS m/z 272,0 и 274,0 [M+H]⁺; Способ J.

Промежуточное соединение 26

6-(2-бром-1-гидроксиэтил)-8-фтор-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-он



С использованием того же способа, что и на стадии 3 для промежуточного

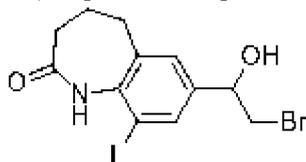
соединения 25, начиная с 8-фтор-6-винил-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-она (со стадии 2 для промежуточного соединения 20, 400 мг, 2,09 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (564 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,66 мин; MS m/z 288,0 и 290,0 $[M+H]^+$; Способ J.

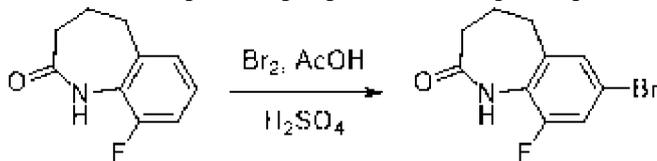
1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,21-6,97 (м, 2H), 4,83-4,79 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 1H), 3,56-3,48 (м, 1H), 3,02-2,99 (м, 2H), 2,62-2,57 (м, 2H).

Промежуточное соединение 27

7-(2-бром-1-гидроксиэтил)-9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он



Стадия 1: 7-бром-9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он

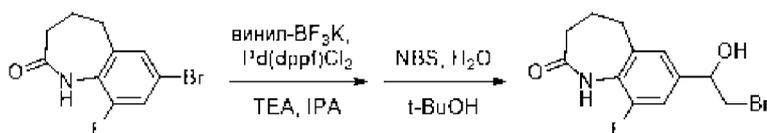


К раствору 9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-она (CAS# 1151397-80-6) (1 г, 5,6 ммоль) в AcOH (10 мл) при к.т. добавляли H_2SO_4 (0,05 мл), а затем капельно добавляли раствор Br_2 (1,96 г, 0,63 мл, 12,3 ммоль) в AcOH (8,6 мл). Реакционную емкость закрывали и перемешивали при к.т. в течение 12 ч, а затем переливали на лед и нейтрализовывали гидроксидом аммония до pH=7. Затем ее экстрагировали EtOAc (3×10 мл), промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (20 мл), а затем насыщенным рассолом (20 мл), сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-50% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (850 мг) в виде не совсем белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,68 мин; MS m/z 258,0 и 260,0 $[M+H]^+$; Способ J.

1H -ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,50 (с, 1H), 7,51-7,44 (м, 1H), 7,37 (ушир. с, 1H), 2,72 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,19-2,07 (м, 4H).

Стадии 2 и 3: 7-(2-бром-1-гидроксиэтил)-9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он



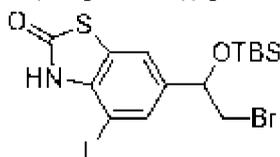
С использованием тех же способов, что и на стадиях 2 и 3 для промежуточного соединения 25, начиная с 7-бром-9-фтор-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-она, было получено указанное в заголовке промежуточное соединение в виде белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,58 мин; MS m/z 302,0 и 304,0 $[M+H]^+$; Способ J.

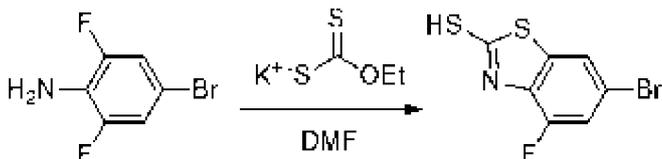
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,44 (с, 1H), 7,19-7,13 (м, 2H), 5,91-5,90 (м, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,59-3,55 (м, 1H), 2,73-2,69 (м, 2H), 2,16-2,09 (м, 4H).

Промежуточное соединение 28

6-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-фторбензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-он



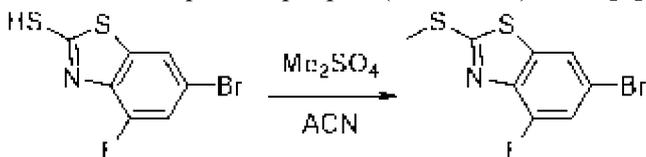
Стадия 1: 6-бром-4-фторбензо[*d*]тиазол-2-тиол



К раствору 4-бром-2,6-дифторанилина (CAS# 67567-26-4) (15,0 г, 72,1 ммоль) в DMF (300 мл) добавляли *O*-этилкарбодитиоат калия (CAS# 140-89-6) (25,43 г, 158,6 ммоль) и его перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, а затем переливали в воду (200 мл) и подкисляли 2 Н HCl до pH=4. Полученный преципитат собирали фильтрацией, промывали водой (2×40 мл) и сушили с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (20 г, неочищенное) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,86 мин; MS m/z 264,0 и 266,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

Стадия 2: 6-бром-4-фтор-2-(метилтио)бензо[*d*]тиазол

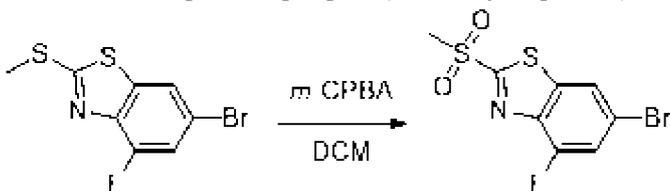


К суспензии 6-бром-4-фторбензо[*d*]тиазол-2-тиола (20 г, неочищенный) в ацетонитриле (400 мл) добавляли Me_2SO (28,65 г, 21,5 мл, 227,2 ммоль) и ее перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и полученный преципитат собирали фильтрацией и сушили с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (20 г, неочищенное) в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,98 мин; MS m/z 277,9 и 279,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,18 (с, 1H), 7,66 (м, 1H), 2,85 (с, 3H).

Стадия 3: 6-бром-4-фтор-2-(метилсульфонил)бензо[*d*]тиазол

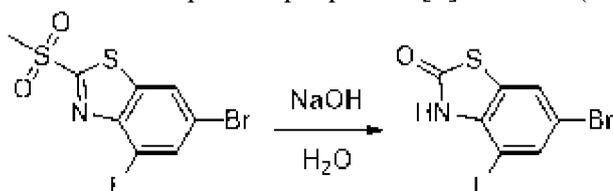


К раствору 6-бром-4-фтор-2-(метилтио)бензо[*d*]тиазола (8 г, неочищенный) в DCM

(80 мл) добавляли *m*-CPBA (12,8 г, чистота 85%, 63,3 ммоль) и его перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NaHCO₃ (3×50 мл), экстрагировали DCM (2×40 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (12 г, неочищенное) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,86 мин; MS *m/z* 309,9 и 311,9 [M+H]⁺; Способ J.

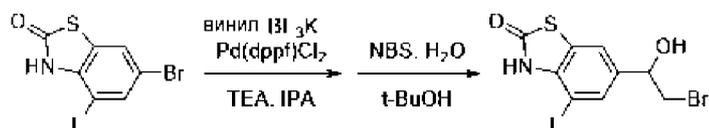
Стадия 4: 6-бром-4-фторбензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-он



Раствор 6-бром-4-фтор-2-(метилсульфонил)бензо[*d*]тиазола (12 г, неочищенный) в 5 Н водн. NaOH (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (10 мл) и подкисляли 2 Н HCl до pH=4. Полученный преципитат собирали фильтрацией, растворяли в EtOAc (100 мл), промывали насыщ. водн. NaHCO₃ (3×100 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал растирали с 5:1 PE:EtOAc (50 мл) и фильтровали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,5 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,76 мин; MS *m/z* 247,8 и 249,8 [M+H]⁺; Способ J.

Стадии 5 и 6: 6-(2-бром-1-гидроксиэтил)-4-фторбензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-он

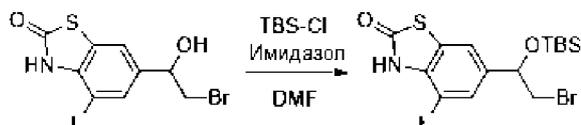


С использованием тех же способов, что и на стадиях 2 и 3 для промежуточного соединения 25, начиная с 6-бром-4-фторбензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-она, было получено указанное в заголовке промежуточное соединение в виде желтого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,65 мин; MS *m/z* 291,8 и 293,8 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 12,40 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 5,97 (у шир. с, 1H), 4,83-4,81 (м, 1H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,43-3,40 (м, 1H).

Стадия 7: 6-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-4-фторбензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-он



К раствору 6-(2-бром-1-гидроксиэтил)-4-фторбензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-она (1,3 г, 4,45 ммоль) в DMF (13 мл) добавляли TBS-Cl (2,0 г, 13,3 ммоль) и имидазол (1,2 г, 17,8 ммоль)

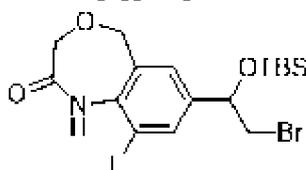
и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×20 мл), промывали насыщенным раствором (50 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-60% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,8 г) в виде желтого масла.

LCMS: Rt 1,02 мин; MS m/z 405,8 и 407,8 [M+H]⁺; Способ J.

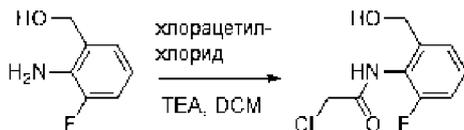
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,09 (ушир. с, 1H), 7,20 (с, 1H), 7,09-7,06 (м, 1H), 4,85-4,82 (м, 1H), 3,47-3,38 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,13-0,11 (м, 6H).

Промежуточное соединение 29

7-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-9-фтор-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-2(3*H*)-он



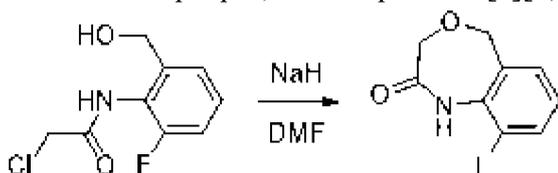
Стадия 1: 2-хлор-*N*-(2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил)ацетамид



К раствору (2-амино-3-фторфенил)метанола (CAS# 906811-49-2) (2,5 г, 17,7 ммоль) в DCM (50 мл) добавляли триэтиламин (3,58 г, 25,4 ммоль). Его охлаждали до 0°C и добавляли хлорацетилхлорид (2,4 г, 21,2 ммоль), а затем его перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали насыщ. водн. NH₄Cl (40 мл) и водный слой экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-60% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,5 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 9,75 (с, 1H), 7,43-7,27 (м, 2H), 7,23-7,10 (м, 1H), 5,28 (т, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,46-4,42 (м, 2H), 4,32 (с, 2H).

Стадия 2: 9-фтор-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-2(3*H*)-он

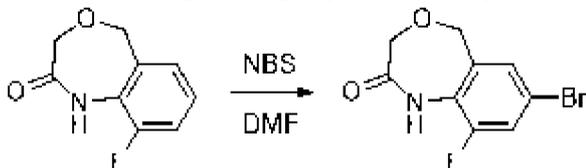


К раствору 2-хлор-*N*-(2-фтор-6-(гидроксиметил)фенил)ацетамида в DMF (30 мл) при 0°C порционно добавляли NaH (60% в минеральном масле, 827 мг, 20,7 ммоль), и его перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщ. водн. NH₄Cl (20 мл), экстрагировали EtOAc (3×15 мл), промывали насыщ. раствором (15 мл), сушили

посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-100% EtOAc:PE) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,0 г) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,77 (ушир. с, 1H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,11-7,05 (м, 2H), 4,72 (с, 2H), 4,36 (с, 2H).

Стадия 3: 7-бром-9-фтор-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-2(3*H*)-он

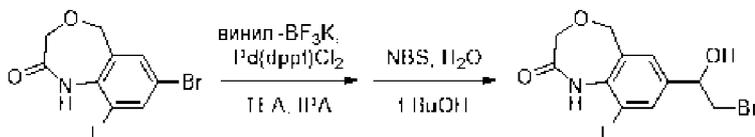


С использованием того же способа, что и на стадии 3 для промежуточного соединения 19, начиная с 9-фтор-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-2(3*H*)-она (1 г, 5,5 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (1,4 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,68 мин; MS m/z 259,8 и 261,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,86 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,37 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 4,39 (с, 2H).

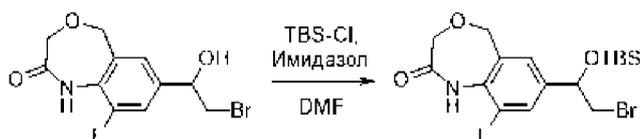
Стадии 4 и 5: 7-(2-бром-1-гидроксиэтил)-9-фтор-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-2(3*H*)-он



С использованием тех же способов, что и на стадиях 2 и 3 для промежуточного соединения 25, начиная с 7-бром-9-фтор-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-2(3*H*)-она, было получено указанное в заголовке промежуточное соединение в виде бесцветного масла.

LCMS: Rt 0,41 мин; MS m/z 304,0 и 306,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

Стадия 6: 7-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-9-фтор-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-2(3*H*)-он



С использованием того же способа, что и на стадии 7 для промежуточного соединения 28, начиная с 7-(2-бром-1-гидроксиэтил)-9-фтор-1,5-дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-2(3*H*)-она, было получено указанное в заголовке промежуточное соединение в виде белого твердого вещества.

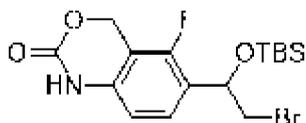
LCMS: Rt 1,11 мин; MS m/z 418,1 и 420,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (ушир. с, 1H), 7,12-7,10 (м, 1H), 6,88 (с, 1H), 4,77 (с,

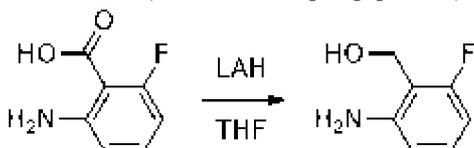
3H), 4,63 (с, 2H), 3,58 -3,31 (м, 2H), 0,91-0,89 (м, 9H), 0,12 (д, $J=4,0$ Гц, 3H), -0,03--0,06 (м, 3H).

Промежуточное соединение 30

6-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он



Стадия 1: (2-амино-6-фторфенил)метанол



С использованием того же способа, что и на стадии 1 для промежуточного соединения 16, начиная с 2-амино-6-фторбензойной кислоты (CAS# 434-76-4) (5 г, 32 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (4 г) в виде желтого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 6,98-6,92 (м, 1H), 6,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,35-6,18 (м, 1H), 5,28 (ушир. с, 2H), 4,94-4,92 (м, 1H), 4,44-4,43 (м, 2H).

Стадия 2: 5-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он

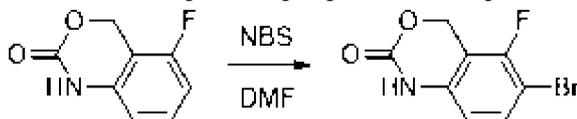


С использованием того же способа, что и на стадии 1 для промежуточного соединения 25, начиная с (2-амино-6-фторфенил)метанола (4 г, 28 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (3 г) в виде белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,30 мин; MS m/z 168,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,38 (ушир. с, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 6,93-6,78 (м, 1H), 6,71 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,37 (с, 2H).

Стадия 3: 6-бром-5-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он

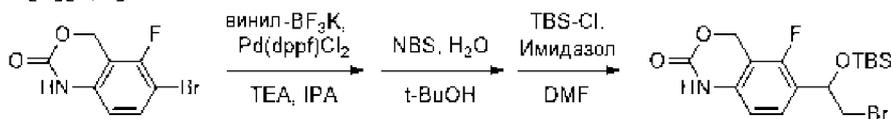


С использованием того же способа, что и на стадии 3 для промежуточного соединения 19, начиная с 5-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-она (1,5 г, 9,0 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (1,6 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,61 мин; MS m/z 245,9 и 247,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ J.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10,51 (с, 1H), 7,56 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,68-6,66 (м, 1H), 5,40 (с, 2H).

Стадии 4-6: 6-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он



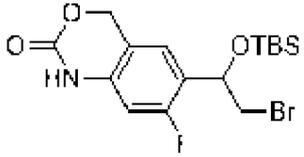
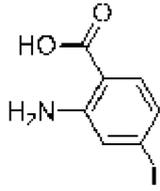
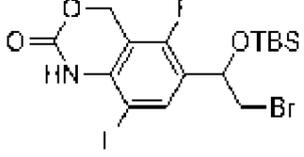
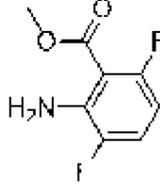
С использованием тех же способов, что и на стадиях 4-6 для промежуточного соединения 29, начиная с 6-бром-5-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-она, было получено указанное в заголовке промежуточное соединение в виде белого твердого вещества.

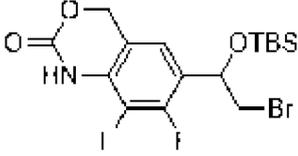
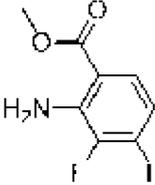
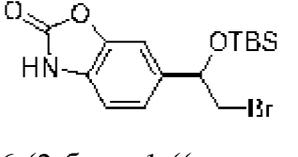
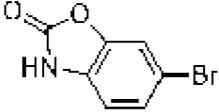
LCMS: Rt 1,10 мин; MS *m/z* 403,9 и 405,9 [M+H]⁺; Способ J.

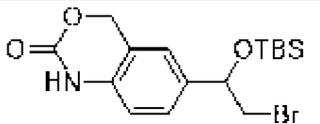
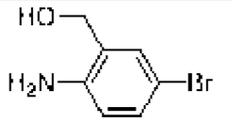
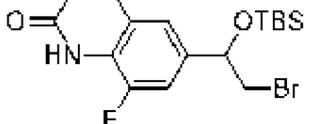
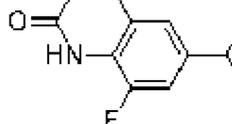
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (ушир. с, 1H), 7,42 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,64 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 5,15-5,13 (м, 1H), 3,53-3,40 (м, 2H), 0,94-0,87 (м, 9H), 0,14 (с, 3H), -0,04 (с, 3H).

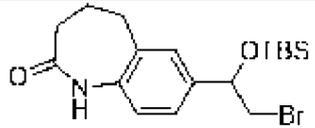
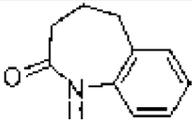
Следующие промежуточные соединения получали с использованием сходных методик из представленных исходных материалов.

Промежуточное соединение	Структура и наименование	Исходный материал	LCMS	¹ H-ЯМР
31	<p>6-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p>	<p>2-амино-3-фторбензойная кислота (CAS# 825-22-9)</p>	Rt 1,09 мин; MS <i>m/z</i> 404,1 и 406,1 [M+H] ⁺ ; Способ J.	(400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,41 (с, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> =11,2 Гц, 1H), 7,08 (с, 1H), 5,31 (с, 2H), 4,93-4,91 (м, 1H), 3,65-3,49 (м, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,09 (с, 3H), -0,08 (с, 3H).

<p>32</p>	 <p>6-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7-фтор-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он</p>	 <p>2-амино-4-фторбензойная кислота (CAS# 446-32-2)</p>	<p>Rt 1,09 мин; MS m/z 403,9 и 405,9 [M+H]⁺; Способ J.</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (с, 1H), 7,27 (с, 1H), 6,58 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,20-5,15 (м, 1H), 3,56-3,41 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,16 (с, 3H), -0,02 (с, 3H).</p>
<p>33</p>	 <p>6-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-5,8-дифтор-1,4-дигидро-2H-бензо[d][1,3]оксазин-2-он</p>	 <p>Метил 2-амино-3,6-дифторбензоат (CAS# 1184204-30-5)</p>	<p>Rt 1,14 мин; MS m/z 422,1 и 424,1 [M+H]⁺; Способ J.</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 7,27-7,21 (м, 2H), 5,43 (с, 2H), 5,16-5,13 (м, 1H), 3,51-3,41 (м, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,16 (с, 3H), -0,01 (с, 3H).</p>

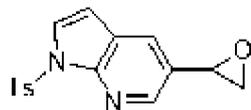
34	 <p>6-(2-бром-1-((<i>tert</i>-бутилдиметилсилил)окси)этил)-7,8-дифтор-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p>	 <p>Метил 2-амино-3,4-дифторбензоат (CAS# 170108-07-3)</p>	<p>Rt 1,12 мин; MS m/z 422,1 и 424,1 [M+H]⁺; Способ J.</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 7,51 (с, 1H), 7,06-7,04 (м, 1H), 5,33 (с, 2H), 5,18-5,15 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,15 (с, 3H), -0,02 (с, 3H).</p>
35	 <p>6-(2-бром-1-((<i>tert</i>-бутилдиметилсилил)окси)этил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2(3<i>H</i>)-он</p>	 <p>6-бромбензо[<i>d</i>]оксазол-2(3<i>H</i>)-он (CAS# 19932-85-5)</p>	<p>Rt 1,09 мин; MS m/z 371,9 и 373,9 [M+H]⁺; Способ J.</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 8,84 (ушир. с, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 7,05 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 4,90-4,81 (м, 1H), 3,53-3,35 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,13 (с, 3H), -0,07 (с,</p>

<p>36</p>	 <p>6-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1,4-дигидро-2H-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p>	 <p>(2-амино-5-бромфенил)метанол (CAS# 20712-12-3)</p>	<p>Rt 1,05 мин; MS m/z 386,1 и 388,1 [M+H]⁺; Способ J.</p>	<p>3H). (400 МГц, CDCl₃) δ 8,86 (ушир. с, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 6,87-6,84 (м, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,84-4,76 (м, 1H), 3,52-3,31 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,11 (с, 3H), -0,08 (с, 3H).</p>
<p>37</p>	 <p>6-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-8-фтор-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он</p>	 <p>6-(2-бром-1-гидроксиэтил)-8-фтор-3,4-дигидрохиолин-2(1H)-он (Промежуточное соединение 26)</p>	<p>Rt 1,10 мин; MS m/z 402,1 и 404,1 [M+H]⁺; Способ J.</p>	<p>(400 МГц, CDCl₃) δ 7,72 (ушир. с, 1H), 7,03-7,01 (м, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,84-4,71 (м, 1H), 3,51-3,29 (м, 2H), 3,09-2,93 (м, 2H),</p>

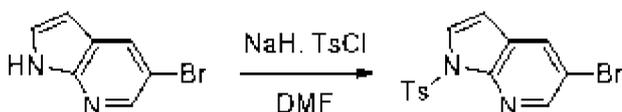
				2,70-2,67 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,12 (с, 3H), -0,05 (с, 3H).
38	 <p>7-(2-бром-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[<i>b</i>]азепин-2-он</p>	 <p>1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[<i>b</i>]азепин-2-он (CAS# 4424-80-0)</p>	Rt 1,12 мин; MS m/z 398,1 и 400,1 [M+H] ⁺ ; Способ J.	(400 МГц, CDCl ₃) δ 7,88 (ушир. с, 1H), 7,24-7,18 (м, 2H), 6,97-6,94 (м, 1H), 4,88-4,75 (м, 1H), 3,50-3,43 (м, 2H), 2,83-2,79 (м, 2H), 2,41-2,30 (м, 2H), 2,29-2,18 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,12 (с, 3H), -0,07 (с, 3H).

Промежуточное соединение 39

5-(оксиран-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин



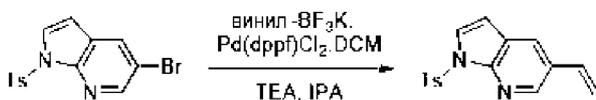
Стадия 1: 5-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин



К раствору 5-бром-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (CAS# 183208-35-7) (2,5 г, 12,7 ммоль) в DMF (50 мл) при 0°C добавляли NaH (60% в минеральном масле, 761 мг, 19,0 ммоль) и его перемешивали при к.т. в течение 20 минут, а затем вновь охлаждали до 0°C и добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (2,9 г, 15,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем переливали в ледяную воду. Полученное твердое вещество фильтровали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (3,0 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 1,87 мин; MS *m/z* 351,1 и 353,1 [M+H]⁺; Способ D.

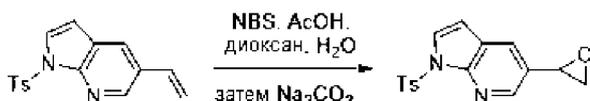
Стадия 2: 1-тозил-5-винил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин



К раствору 5-бром-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (3,0 г, 8,5 ммоль) и винилтрифторбората калия (2,28 г, 17,1 ммоль) в THF (90 мл) и воде (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (8,35 г, 25,6 ммоль) и реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин. Добавляли Pd(PPh₃)₄ и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc, сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (10% EtOAc:гексан) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (2,0 г).

LCMS: Rt 1,80 мин; MS *m/z* 299,2 [M+H]⁺; Способ D.

Стадия 3: 5-(оксиран-2-ил)-1-тозил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин



К раствору 1-тозил-5-винил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (2,0 г, 6,7 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (150 мл) добавляли AcOH (403 мг, 6,7 ммоль) и NBS (870 мг, 7,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Добавляли Na₂CO₃ (2,13 г, 20,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, а затем экстрагировали EtOAc, сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (20% EtOAc:гексан) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,5 г).

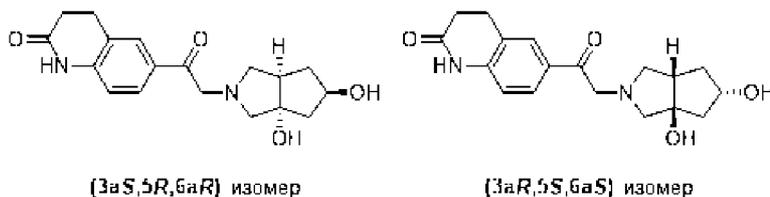
LCMS: Rt 1,58 мин; MS *m/z* 315,2 [M+H]⁺; Способ D.

Промежуточное соединение 40

Рацемическая смесь:

6-(2-((3*aS*,5*R*,6*aR*)-3*a*,5-дигидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она

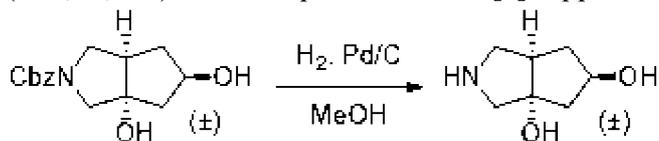
6-(2-((3a*R*,5*S*,6a*S*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она



Стадия 1: рацемическая смесь:

(3a*S*,5*R*,6a*R*)-гексагидроциклопента[с]пиррол-3a,5(1*H*)-диола

(3a*R*,5*S*,6a*S*)-гексагидроциклопента[с]пиррол-3a,5(1*H*)-диола



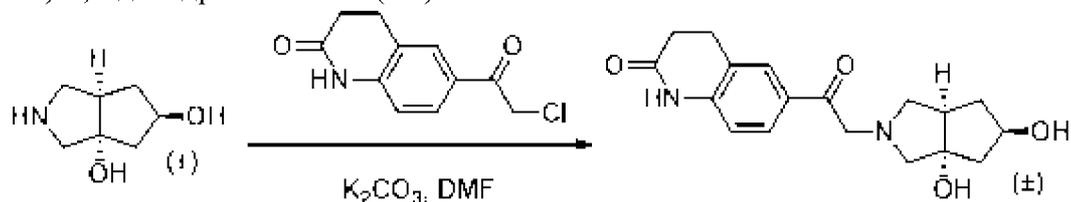
С использованием того же способа, что и на стадии 4 для промежуточного соединения 13, начиная с рацемической смеси бензил (3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата и бензил (3a*R*,5*S*,6a*S*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-карбоксилата (со стадии 5 для промежуточного соединения 1) (2,4 г, 8,65 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (1,2 г) в виде бесцветной камеди, которую использовали без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,69 (ушир. с, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 2,95-2,87 (м, 1H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 2H), 2,14- 1,99 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 1H), 1,63-1,57 (м, 1H), 1,23-1,16 (м, 1H). 2H ниже пика растворителя.

Стадия 2: рацемическая смесь:

6-(2-((3a*S*,5*R*,6a*R*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она

6-(2-((3a*R*,5*S*,6a*S*)-3a,5-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она



К раствору рацемической смеси (3a*S*,5*R*,6a*R*)-гексагидроциклопента[с]пиррол-3a,5(1*H*)-диола и (3a*R*,5*S*,6a*S*)-гексагидроциклопента[с]пиррол-3a,5(1*H*)-диола (900 мг, 6,29 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли 6-(2-хлорацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он (промежуточное соединение 11, 1,41 г, 6,29 ммоль) и K₂CO₃ (1,74 г, 12,6 ммоль) и проводили перемешивание при к.т. в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл), промывали насыщ. раствором (15 мл), сушили

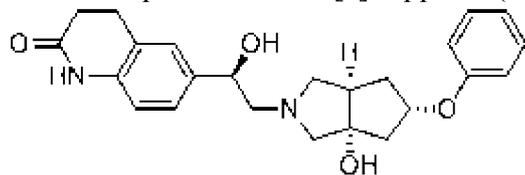
посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge C18, 150×50 мм, 10 микрон, подвижная фаза А: вода с 10 мМ NH_4HCO_3 ; В: ацетонитрил, градиент 5-30% В) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (1,2 г) в виде белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,75 мин; MS m/z 331,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ I.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,04-7,88 (м, 1H), 7,82-7,71 (м, 2H), 6,81-6,78 (м, 1H), 6,17-5,95 (ушир. с, 1H), 4,21 (т, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,93 (с, 2H), 3,37 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,08-2,93 (м, 3H), 2,77-2,65 (м, 3H), 2,52-2,33 (м, 3H), 2,25-2,19 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 1H), 1,82-1,68 (м, 2H).

Пример 1А

6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

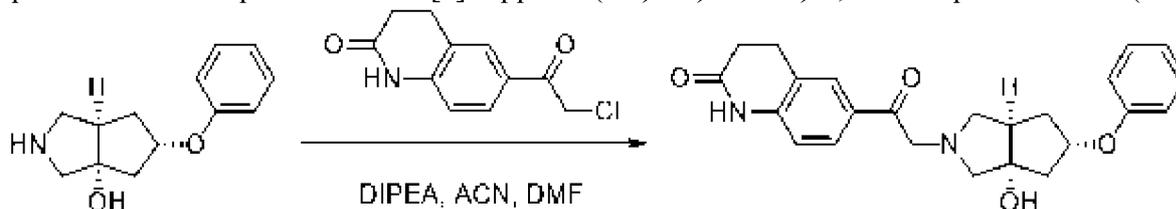


Стадия

1:

6-(2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-

феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



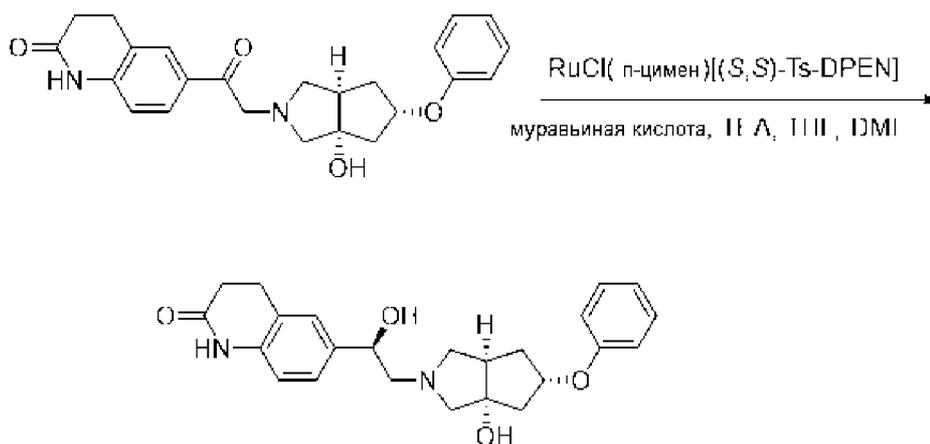
К раствору промежуточного соединения 11 (8,10 г, 32,6 ммоль) и промежуточного соединения 2 (6,5 г, 29,6 ммоль) в CH_3CN (100 мл) и DMF (10 мл) добавляли DIPEA (10,35 мл, 59,3 ммоль) и проводили перемешивание при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли EtOAc и промывали водой 3х. Водные слои объединяли и экстрагировали EtOAc . Органические слои объединяли, сушили посредством Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (100% EtOAc) с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (6,0 г) в виде светло-желтой пены.

LCMS: Rt 0,67 мин; MS m/z 407,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$; Способ А.

Стадия

2:

6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



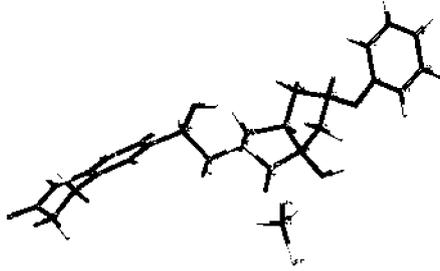
К раствору триэтиламина (4,11 мл, 29,5 ммоль) в THF (20 мл) при 0°C добавляли муравьиную кислоту (3,40 мл, 89 ммоль), и его добавляли к раствору 6-(2-((3a*S*,5*S*,6a*R*)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он (6,0 г, 14,8 ммоль) в THF (50 мл) в атмосфере азота. Добавляли раствор RuCl(п-цимен)[(с,*S*)-Ts-DPEN] (CAS# 192139-90-5) (0,240 г, 0,369 ммоль) в DMF (5 мл) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 суток. Добавляли другой раствор триэтиламина (4,11 мл) и муравьиной кислоты (3,40 мл) в THF (10 мл) при 0°C, а затем другой раствор RuCl(п-цимен)[(с,*S*)-Ts-DPEN] (100 мг) в DMF (3 мл), и его перемешивали при к.т. в течение 9 суток. Реакционную смесь частично концентрировали для удаления THF, разбавляли EtOAc и промывали водой 2х. Водные слои объединяли и экстрагировали EtOAc. Органические слои объединяли, сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (100% EtOAc, а затем 0-10% MeOH:DCM) с получением коричневого масла. Его растворяли в DCM (40 мл) и MeOH (40 мл) и добавляли смолу SiliaMetS DMT (Silicycle, 2 г, нагрузка 0,64 ммоль/г) и взвесь перемешивали при к.т. в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали, ополаскивая DCM, и фильтрат обрабатывали дополнительной смолой SiliaMetS DMT (2 г) и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и растворяли EtOAc. Ее концентрировали для удаления остаточного MeOH и DCM, а затем вновь растворяли в EtOAc. Ее вновь концентрировали до тех пор, пока не наблюдалась преципитация, и в этот момент времени колбу охлаждали при 0°C в течение 20 мин. Твердое вещество собирали фильтрацией, промывали EtOAc 3х и сушили. Остаточную жидкость частично концентрировали и обрабатывали ультразвуком до тех пор, пока не происходила преципитация. Твердое вещество собирали, как описано выше, и процесс повторяли с получением третьей партии твердого вещества. Все три партии объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (1,59 г) в качестве не совсем белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,60 мин; MS *m/z* 409,5 [M+H]⁺; Способ А.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,27-7,15 (м, 4H), 6,92-6,79 (м, 4H), 4,77 (р, *J*=5,8 Гц, 1H), 4,69 (дд, *J*=8,3, 5,0 Гц, 1H), 2,91 (тд, *J*=7,5, 2,0 Гц, 2H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,73 (дд, *J*=12,4, 8,3 Гц, 1H), 2,62 (д, *J*=9,3 Гц, 1H), 2,56 (дд, *J*=12,4, 5,0 Гц, 1H), 2,52-2,39 (м, 4H),

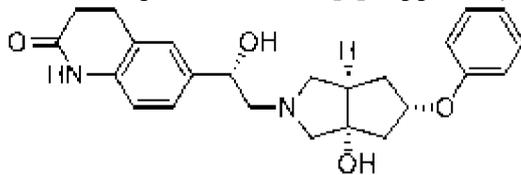
2,27 (дд, $J=13,2$, 5,4 Гц, 1H), 2,18-2,08 (м, 1H), 2,01 (дд, $J=12,9$, 6,6 Гц, 1H), 1,83 (дт, $J=13,0$, 5,0 Гц, 1H).

Рентгеновская структура соединения примера 1A в комплексе с DCM:



Пример 1B

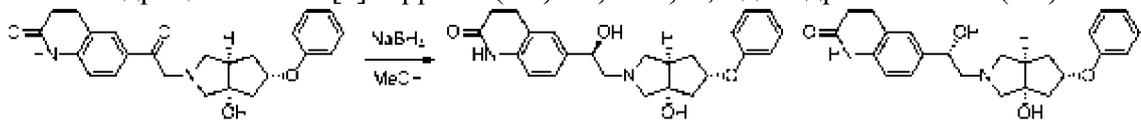
6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



Стадия 1: смесь:

6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она

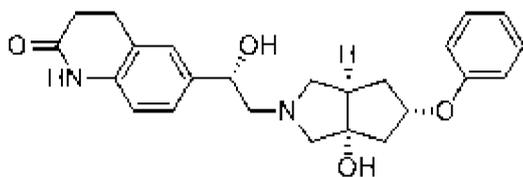
6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она



К суспензии 6-(2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она (со стадии 1 примера 1A) (300 мг, 0,73 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляли NaBH₄ (55 мг, 1,46 ммоль) и ее перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (5% MeOH:DCM), а затем препаративной ВЭЖХ, с использованием способа, описанного ниже, с получением указанного в заголовке промежуточные соединения (75 мг).

Колонка: Kinetex (21,2 мм×150 мм), поток: 20,0 мл/мин
подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде (A), ацетонитрил (B)
LCMS: Rt 0,11 мин; MS m/z 409,2 [M+H]⁺; Способ D.

Стадия 2: 6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



Смесь с предшествующей стадии (75 мг) разделяли с использованием следующего способа хиральной ВЭЖХ:

колонка: С-4, поток: 19 мл/мин

подвижная фаза: гексан (А), EtOH:MeOH 80:20 с 0,1% DEA (В), изократическая: 80:20 (А:В)

Пример 1В (хиральная ВЭЖХ, Rt 7,08 мин): 32 мг.

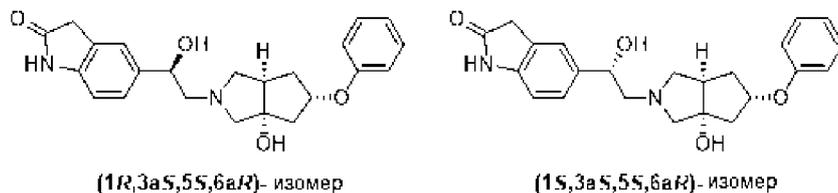
LCMS: Rt 0,43 мин; MS m/z 409,2 $[M+H]^+$; Способ С.

1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,26-7,16 (м, 4H), 6,90-6,78 (м, 4H), 4,77 (п, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,70 (дд, $J=8,2, 5,1$ Гц, 1H), 2,95-2,83 (м, 3H), 2,81 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 2,71 (дд, $J=12,4, 8,2$ Гц, 1H), 2,62-2,52 (м, 2H), 2,52-2,40 (м, 4H), 2,29-2,21 (м, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 1H), 1,89-1,77 (м, 1H).

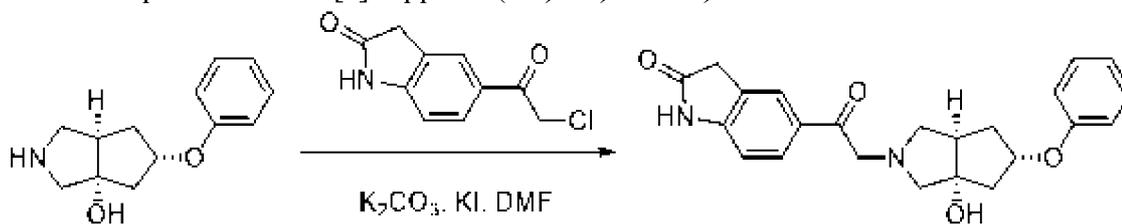
Примеры 2А и 2В

5-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(*H*)-ил)этил)индолин-2-он

5-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(*H*)-ил)этил)индолин-2-он



Стадия 1: 5-(2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(*H*)-ил)ацетил)индолин-2-он

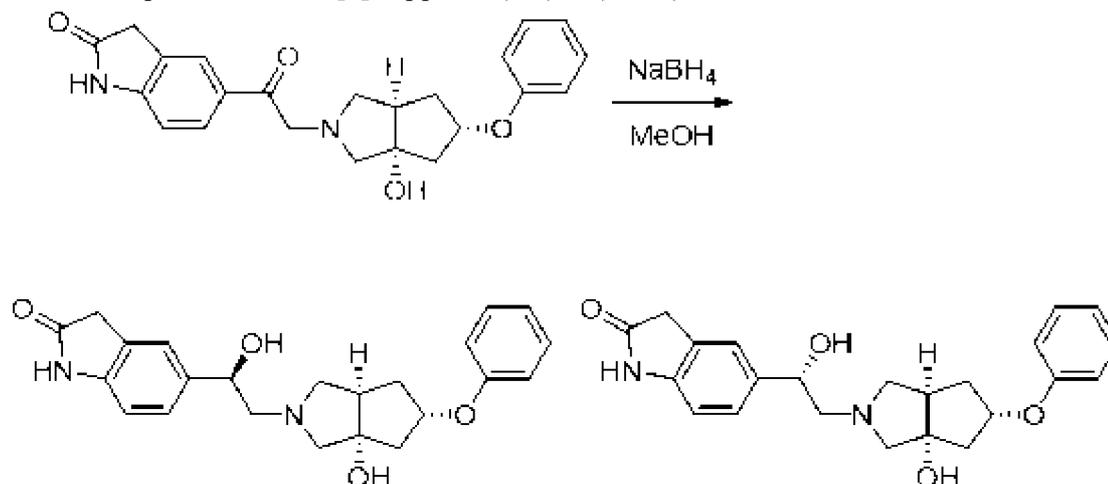


Как перемешиваемой суспензии 5-(2-хлорацетил)индолин-2-она (CAS# 65435-04-3) (150 мг, 0,71 ммоль) и карбоната калия (196 мг, 1,42 ммоль) и йодида калия (5,0 мг, 0,03 ммоль) в DMF (1,0 мл) добавляли промежуточное соединение 2 (156 мг, 0,71 ммоль) и проводили перемешивание при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь переливали в ледяную воду, и преципитат фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке промежуточного соединения (250 мг), которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,12 мин; MS m/z 393,2 $[M+H]^+$; Способ D.

Стадия 2: смесь:

5-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(*1H*)-ил)этил)индолин-2-она
 5-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(*1H*)-ил)этил)индолин-2-она



С использованием того же способа, что и на стадии 1 для соединения примера 1В, начиная с 5-(2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(*1H*)-ил)ацетил)индолин-2-она (250 мг, 0,64 ммоль), была получена смесь соединений примеров 2А и 2В (30 мг).

LCMS: Rt 0,39 мин; MS m/z 395,1 $[M+H]^+$; Способ Е.

Стадия 3: хиральное разделение

Два диастереомера разделяли с использованием способа хиральной ВЭЖХ, описанного ниже:

колонка: Chiralpak IA (10 мм×250 мм, 5 мкм), поток: 15 мл/мин

подвижная фаза: гексан (А), 0,1% DEA в IPA:MeOH 1:1 (В), изократическая: 45:55 (А:В)

Пример 2А (хиральная ВЭЖХ, Rt 14,85 мин): 10 мг.

LCMS: Rt 0,45 мин; MS m/z 395,1 $[M+H]^+$; Способ Е.

1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,28 (с, 1H), 7,26-7,18 (м, 3H), 6,90-6,81 (м, 4H), 4,82-4,75 (м, 1H), 4,74-4,67 (м, 1H), 2,85-2,69 (м, 3H), 2,61 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,54 (дд, $J=12,4, 5,2$ Гц, 1H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,27 (дд, $J=13,2, 5,6$ Гц, 1H), 2,18-2,08 (м, 1H), 2,01 (дд, $J=13,2, 6,4$ Гц, 1H), 1,86-1,77 (м, 1H). 2H ниже пика растворителя.

Пример 2В (хиральная ВЭЖХ, Rt 22,07 мин): 10 мг.

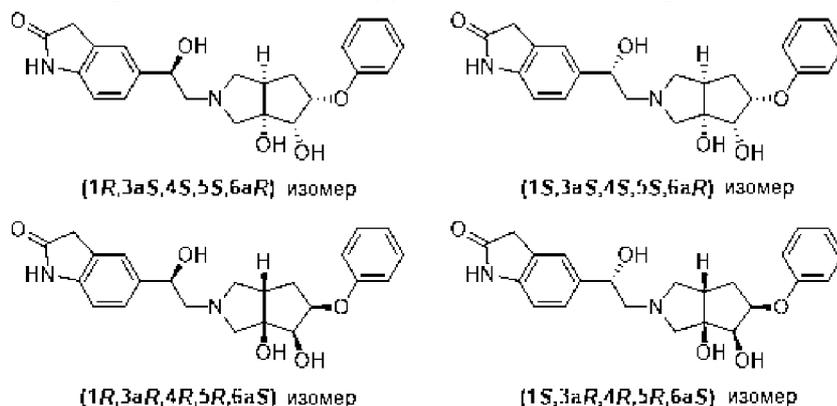
LCMS: Rt 0,49 мин; MS m/z 395,2 $[M+H]^+$; Способ Е.

1H -ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,28 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 3H), 6,90-6,80 (м, 4H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,74-4,68 (м, 1H), 2,91-2,84 (м, 1H), 2,79 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,74-2,67 (м, 1H), 2,59-2,52 (м, 2H), 2,50-2,41 (м, 2H), 2,24 (дд, $J=13,2, 5,2$ Гц, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,98 (дд, $J=13,2, 6,4$ Гц, 1H), 1,88-1,80 (м, 1H). 2H ниже пика растворителя.

Примеры 3А, 3В, 3С и 3Д

5-((*R*)-2-((3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-3*a*,4-дигидрокси-5-

феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он
 5-((*S*)-2-((3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-3*a*,4-дигидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он
 5-((*R*)-2-((3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-3*a*,4-дигидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он
 5-((*S*)-2-((3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-3*a*,4-дигидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он



С использованием тех же способов, что и для соединений примеров 2А/2В, начиная с промежуточного соединения 6 и 5-(2-хлорацетил)индолин-2-она, была получена смесь соединений примеров 3А и 3В. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

колонка: Chiralpak IG (10 мм×250 мм, 5 мкм), поток: 13 мл/мин
 подвижная фаза: CO₂ (А), 0,02% NH₃ в IPA (В), изократическая: 55:45 (А:В)

Пример 3А (хиральная SFC, Rt 7,91 мин): 25 мг.

LCMS: Rt 0,13 мин; MS *m/z* 411,1 [M+H]⁺; Способ D.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,30-7,22 (м, 4H), 6,94-6,85 (м, 4H), 4,75-4,67 (м, 2H), 3,92 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,94 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,79-2,61 (м, 4H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,31-2,23 (м, 1H), 1,67-1,62 (м, 1H). 2H ниже пика растворителя.

Пример 3В (хиральная SFC Rt 15,41 мин): 25 мг.

LCMS: Rt 1,24 мин; MS *m/z* 411,2 [M+H]⁺; Способ F.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,30-7,22 (м, 4H), 6,94-6,85 (м, 4H), 4,75-4,68 (м, 2H), 3,96 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,00 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,80-2,63 (м, 4H), 2,47 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,52-2,46 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 1H), 1,63-1,59 (м, 1H). 2H ниже пика растворителя.

С использованием тех же способов, начиная с промежуточного соединения 5 и 5-(2-хлорацетил)индолин-2-она, была получена смесь соединений примеров 3С и 3D. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

колонка: Chiralpak IG (10 мм×250 мм, 5 мкм), поток: 13 мл/мин
 подвижная фаза: CO₂ (А), 0,02% NH₃ в IPA (В), изократическая: 80:20 (А:В).

Пример 3С (хиральная SFC, Rt 12,08 мин): 12 мг.

LCMS: Rt 0,13 мин; MS *m/z* 411,2 [M+H]⁺; Способ D.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,30-7,22 (м, 4H), 6,94-6,85 (м, 4H), 4,74-4,64 (м,

2H), 3,96 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,99 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,78-2,61 (м, 4H), 2,44-2,36 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 1H), 1,64-1,58 (м, 1H). 2H ниже пика растворителя.

Пример 3D (хиральная SFC, Rt 18,76 мин): 12 мг.

LCMS: Rt 0,13 мин; MS m/z 411,2 [M+H]⁺; Способ D.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,30-7,22 (м, 4H), 6,94-6,85 (м, 4H), 4,75-4,69 (м, 2H), 3,92 (д, J=2,8 Гц, 1H), 2,94 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,78-2,61 (м, 4H), 2,40-2,23 (м, 2H), 2,27-2,17 (м, 1H), 1,66-1,62 (м, 1H). 2H ниже пика растворителя.

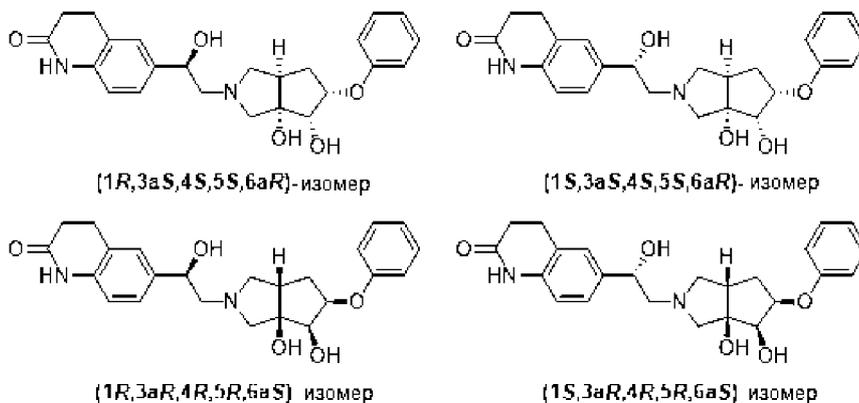
Примеры 4A, 4B, 4C и 4D

6-((*R*)-2-((3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*R*)-2-((3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-3*a*,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



С использованием тех же способов, что и в примерах 2A/2B, начиная с промежуточного соединения 5 и промежуточного соединения 11, была получена смесь соединений примеров 4A и 4B. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной ВЭЖХ:

колонка: Chiralpak IA (10 мм×250 мм), скорость потока: 9 мл/мин

подвижная фаза: гексан (A), EtOH:MeOH 1:1 (B), изократическая: 60:40 (A:B).

Пример 4A (хиральная ВЭЖХ, Rt 14,18 мин): 15 мг.

LCMS: Rt 1,24 мин; MS m/z 425,4 [M+H]⁺; Способ F.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,24-7,18 (м, 4H), 6,91-6,82 (м, 4H), 4,70-4,63 (м, 2H), 3,93 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,96 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,89-2,84 (м, 2H), 2,74-2,60 (м, 4H), 2,50-

2,34 (м, 4H), 2,25-2,18 (м, 1H), 1,62-1,56 (м, 1H).

Пример 4B (хиральная ВЭЖХ, Rt 28,51 мин): 15 мг.

LCMS: Rt 1,25 мин; MS m/z 425,4 [M+H]⁺; Способ F.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,24-7,18 (м, 4H), 6,92-6,81 (м, 4H), 4,71-4,64 (м, 2H), 3,90 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,93-2,85 (м, 3H), 2,75-2,59 (м, 4H), 2,44 (т, J=8,4 Гц, 2H), 2,39-2,32 (м, 2H), 2,29-2,21 (м, 1H), 1,64-1,59 (м, 1H).

С использованием тех же способов, начиная с промежуточного соединения 6 и промежуточного соединения 11, была получена смесь соединений примеров 4C и 4D. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной ВЭЖХ:

колонка: C-4, поток: 20 мл/мин

подвижная фаза: гексан (A), 0,1% DEA в EtOH (B), изократическая: 65:35 (A:B).

Пример 4C (хиральная ВЭЖХ, Rt 5,63 мин): 30 мг.

LCMS: Rt 0,43 мин; MS m/z 425,2 [M+H]⁺; Способ D.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,26-7,20 (м, 4H), 6,94-6,84 (м, 4H), 4,74-4,66 (м, 2H), 3,93 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,96-2,87 (м, 3H), 2,78-2,62 (м, 4H), 2,49-2,37 (м, 4H), 2,31-2,26 (м, 1H), 1,66-1,61 (м, 1H).

Пример 4D (хиральная ВЭЖХ, Rt 6,27 мин): 40 мг.

LCMS: Rt 1,24 мин; MS m/z 425,4 [M+H]⁺; Способ F.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,27-7,20 (м, 4H), 6,94-6,84 (м, 4H), 4,74-4,66 (м, 2H), 3,93 (д, J=3,6 Гц, 1H), 2,96-2,87 (м, 3H), 2,78-2,62 (м, 4H), 2,49-2,37 (м, 4H), 2,31-2,24 (м, 1H), 1,67-1,61 (м, 1H).

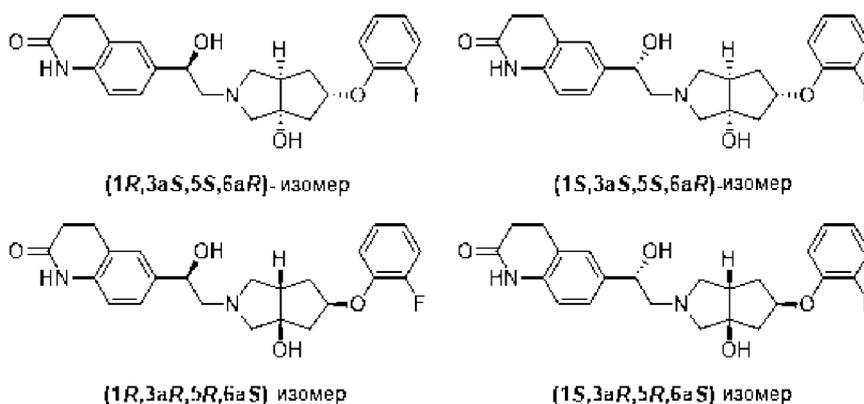
Примеры 5A, 5B, 5C и 5D

6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*R*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

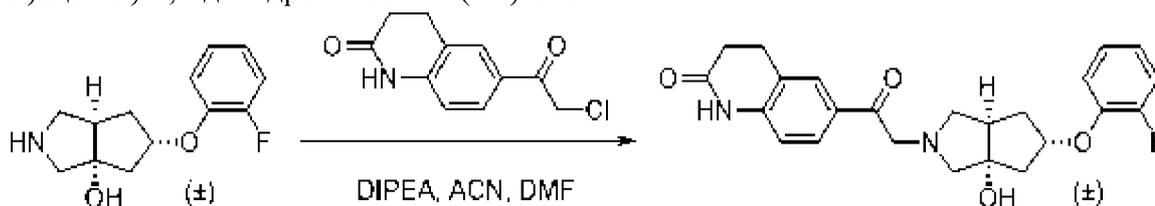
6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



Стадия 1: рацемическая смесь:

6-(2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-она

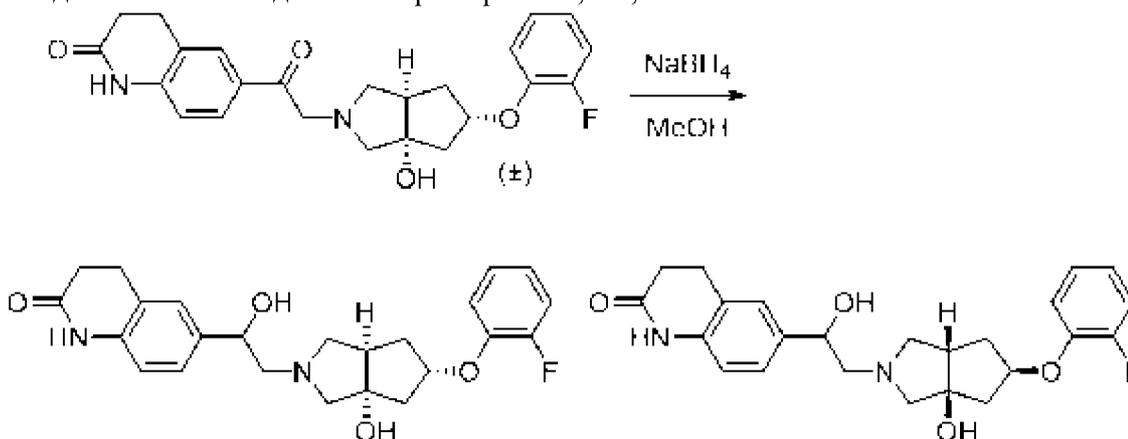
6-(2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохиолин-2(1*H*)-она



С использованием того же способа, как и на стадии 1 для соединения примера 1А, начиная с промежуточного соединения 3 (75 мг, 0,32 ммоль) и промежуточного соединения 11 (106 мг, 0,38 ммоль), были получены указанные в заголовке промежуточные соединения (120 мг).

LCMS: Rt 0,92 мин; MS m/z 425,3 $[M+H]^+$; Способ I.

Стадия 2: смесь соединений примеров 5А, 5В, 5С и 5D



С использованием того же способа, что и на стадии 1 для соединения примера 1В, начиная со смеси промежуточных соединений с предшествующей стадии (120 мг), была получена смесь соединений примеров 5А, 5В, 5С и 5D (40 мг).

LCMS: Rt 1,24 мин; MS m/z 426,1 $[M+H]^+$; Способ E.

Стадия 3: хиральное разделение соединений примеров 5А, 5В, 5С и 5D

Смесь сначала разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), поток: 70 г/мин

подвижная фаза: CO₂ (A), EtOH с 0,1% NH₃•H₂O (B), изократическая 50:50 (A:B)

Это обеспечило два пика, каждый из которых содержал два изомера. Оба пика далее разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×50 мм, 10 мкм), поток: 70 г/мин

подвижная фаза: CO₂ (A), MeOH:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O (B), изократическая 40:60 (A:B)

Пример 5A: 6 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,14 мин (колонка: Chiralpak IG-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% MeOH:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 427,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (с, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 7,14-6,93 (м, 4H), 6,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,82-4,70 (м, 1H), 3,31-3,28 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 3H), 2,86-2,69 (м, 2H), 2,68-2,58 (м, 4H), 2,54-2,45 (м, 2H), 2,39 (д, J=15,4 Гц, 1H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,71-1,60 (м, 1H).

Пример 5B: 7 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,56 мин (колонка: Chiralpak IG-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% MeOH:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 427,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (с, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 7,05-6,93 (м, 2H), 6,72 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,02 (с, 1H), 4,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,14-3,04 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 3H), 2,88-2,70 (м, 3H), 2,70-2,57 (м, 4H), 2,55-2,46 (м, 1H), 2,38 (д, J=14,4 Гц, 1H), 2,25-2,18 (м, 1H), 1,54-1,43 (м, 1H).

Пример 5C: 7 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 2,46 мин (колонка: Chiralpak IG-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% MeOH:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 427,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78 (с, 1H), 7,23-7,15 (м, 2H), 7,14-6,93 (м, 4H), 6,73-6,71 (м, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,73 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,12-3,03 (м, 1H), 3,01-2,91 (м, 3H), 2,83 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,78-2,46 (м, 7H), 2,38 (д, J=14,4 Гц, 1H), 2,20 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,69-1,52 (м, 1H).

Пример 5D: 8 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 5,04 мин (колонка: Chiralpak IG-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% MeOH:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 427,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76 (с, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 7,15-7,06 (м, 2H), 7,05-6,93 (м, 2H), 6,73-6,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,01 (с, 1H), 4,83-4,69 (м, 1H), 3,39-3,23 (м, 1H), 3,03-2,93 (м, 3H), 2,84-2,72 (м, 2H), 2,68-2,58 (м, 4H), 2,54-2,44 (м, 2H), 2,39 (д, J=14,4 Гц, 1H), 2,22-2,14 (м, 1H), 1,73-1,61 (м, 1H).

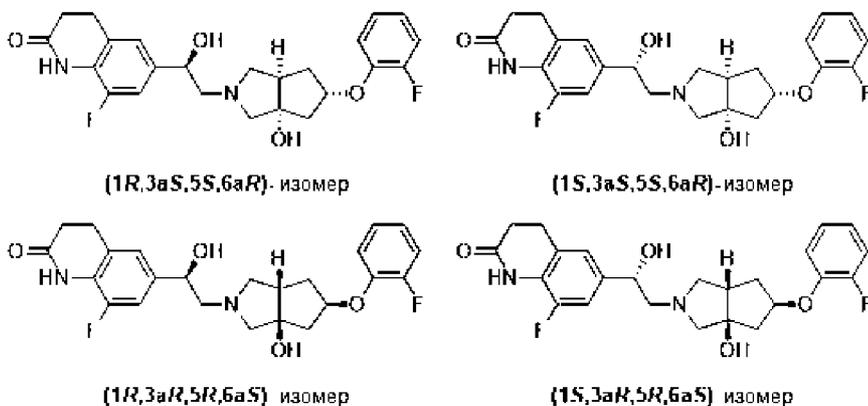
Примеры 6А, 6В, 6С и 6D

8-фтор-6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

8-фтор-6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

8-фтор-6-((*R*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

8-фтор-6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



С использованием тех же способов, что и в примерах 5А/5В/5С/5D, начиная с промежуточного соединения 3 и промежуточного соединения 20, была получена смесь соединений примеров 6А/6В/6С/6D. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), Скорость потока: 70 г/мин
подвижная фаза: CO₂ (А), EtOH с 0,1% NH₃•H₂O (В), изократическая 50:50 (А:В)

Пример 6А: 16 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 0,88 мин (колонка: Chiralpak AD-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% EtOH с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55 (с, 1H), 7,13-6,95 (м, 6H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,66-4,62 (м, 1H), 3,20-3,19 (м, 1H), 3,05-2,85 (м, 4H), 2,68-2,58 (м, 4H), 2,57-2,46 (м, 3H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,08-2,04 (м, 1H), 1,58-1,54 (м, 1H).

Пример 6В: 16 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,02 мин (колонка: Chiralpak AD-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% EtOH с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (с, 1H), 7,14-6,93 (м, 6H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,63-

4,59 (м, 1H), 3,04-2,78 (м, 5H), 2,75-2,58 (м, 6H), 2,54-2,47 (м, 2H), 2,40-2,36 (м, 1H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,55-1,49 (м, 1H).

Пример 6C: 16 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,54 мин (колонка: Chiralpak AD-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% EtOH с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (с, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 7,05-7,00 (м, 2H), 7,00-6,93 (м, 2H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,65-4,58 (м, 1H), 3,80 (ушир. с, 1H), 3,04-2,90 (м, 4H), 2,88-2,81 (м, 1H), 2,75-2,59 (м, 6H), 2,55-2,46 (м, 2H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,56-1,49 (м, 1H).

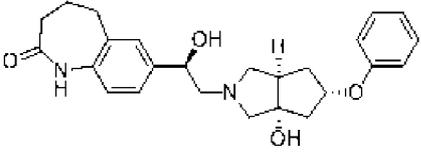
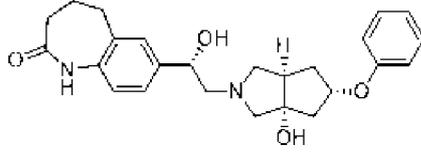
Пример 6D: 15 мг.

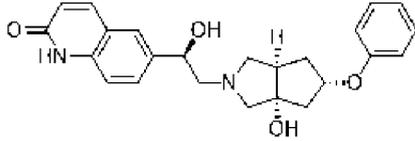
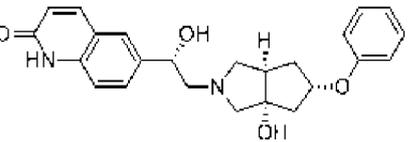
Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,81 мин (колонка: Chiralpak AD-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% EtOH с 0,05% DEA в CO₂).

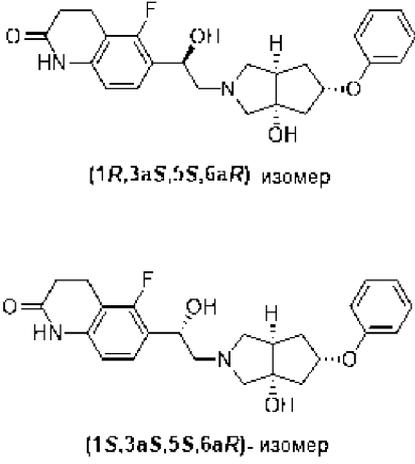
LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

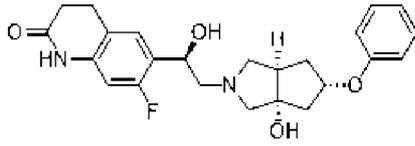
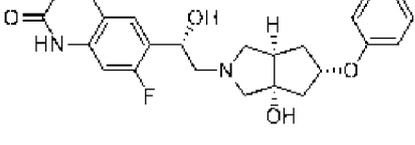
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,66 (с, 1H), 7,14-7,00 (м, 4H), 6,99-6,92 (м, 2H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,67-4,60 (м, 1H), 3,79 (ушир. с, 1H), 3,20 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,07-2,83 (м, 4H), 2,68-2,46 (м, 7H), 2,42-2,34 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,61-1,51 (м, 1H).

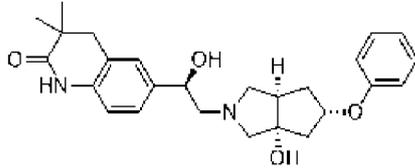
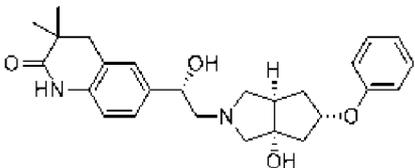
Эти соединения примеров были получены в качестве пар диастереомеров с использованием тех же способов, что и для соединений примеров 5A/5B/5C/5D, начиная с представленных промежуточных соединений, и их разделяли с использованием указанных условий.

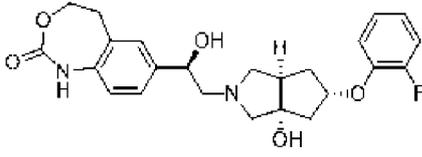
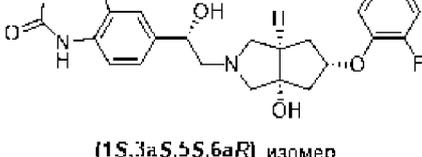
Соединения примеров	Структуры и наименования
Промежуточные соединения	
Условия хиральной SFC	
Аналитические данные	
Соединения примеров 7A и 7B	 <p>(1R,3aS,5S,6aR) изомер</p>
Были получены из промежуточного соединения 2 и 7-(2-хлорацетил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-она (CAS# 154195-54-7)	 <p>(1S,3aS,5S,6aR)-изомер</p>
	7-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[b]азепин-2-

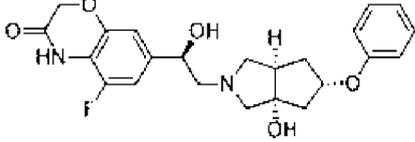
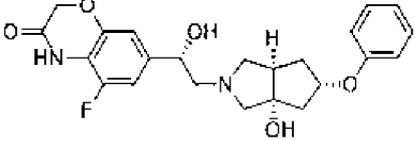
	<p>ОН</p> <p>7-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2<i>H</i>-бензо[<i>b</i>]азепин-2-ОН</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Chiralpak AD-H (250 мм×21 мм, 5 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 35-55% MeOH:IPA (1:1) с 10 mM NH₃ в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak AD-3 (100×3 мм, 3 мкм), скорость потока: 2,5 мл/мин, подвижная фаза: 5-55% MeOH:IPA (1:1) с 0,1% NH₃ в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 7А: аналитическая хиральная SFC: Rt 3,04 мин.</p> <p>LCMS: Rt 1,05 мин; MS m/z 423,7 [M+H]⁺; Способ В.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 7,31-7,18 (м, 4H), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,91-6,82 (м, 3H), 4,83-4,72 (м, 2H), 2,99-2,87 (м, 1H), 2,87-2,67 (м, 4H), 2,66-2,55 (м, 2H), 2,54-2,41 (м, 2H), 2,32-2,10 (м, 6H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,90-1,77 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 7В: аналитическая хиральная SFC: Rt 3,20 мин.</p> <p>LCMS: Rt 1,04 мин; MS m/z 423,4 [M+H]⁺; Способ В.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 7,33-7,17 (м, 4H), 6,99 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,92-6,80 (м, 3H), 4,82-4,71 (м, 2H), 2,90-2,71 (м, 5H), 2,65 (д, J=9,4 Гц, 1H), 2,57 (дд, J=12,4, 4,8 Гц, 1H), 2,53-2,41 (м, 2H), 2,32-2,10 (м, 6H), 2,03 (ддд, J=13,4, 6,5, 1,2 Гц, 1H), 1,82 (дт, J=12,5, 5,0 Гц, 1H).</p>	
<p>Соединения примеров 8А и 8В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 12</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> <p>6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)хинолин-2(1<i>H</i>)-он</p> <p>6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-</p>

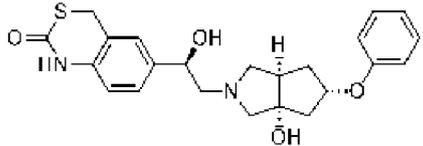
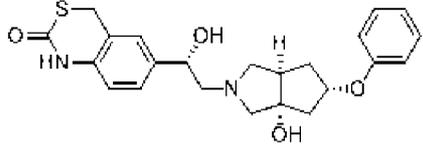
	ил)этил)хинолин-2(1 <i>H</i>)-он
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Phenomenex Lux-cellulose-4 (250 мм×21 мм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 40% MeOH с 10 mM NH₄OH в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Lux Cellulose-4 (100×3 мм, 3 мкм), скорость потока: 2,5 мл/мин, подвижная фаза: 40% MeOH с 0,1% NH₃ в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 8А: аналитическая хиральная SFC: Rt 2,78 мин. LCMS: Rt 0,95 мин; MS m/z 407,2 [M+H]⁺; Способ В. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 7,94 (дд, J=9,6, 0,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 2H), 6,87 (тт, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,83-6,73 (м, 2H), 6,57 (д, J=9,5 Гц, 1H), 4,74 (р, J=5,7 Гц, 1H), 2,91 (т, J=8,4 Гц, 1H), 2,87-2,74 (м, 2H), 2,68 (дд, J=12,5, 5,3 Гц, 1H), 2,64-2,51 (м, 2H), 2,46 (тт, J=8,4, 4,2 Гц, 1H), 2,29-2,08 (м, 2H), 1,98 (дд, J=13,3, 6,1 Гц, 1H), 1,83 (дт, J=12,9, 5,1 Гц, 1H). 1H ниже пика растворителя.</p>	
<p>Соединение примера 8В: аналитическая хиральная SFC: Rt 3,60 мин. LCMS: Rt 0,92 мин; MS m/z 407,5 [M+H]⁺; Способ В. ¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-<i>d</i>₄) δ 7,94 (д, J=9,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,28-7,11 (м, 2H), 6,88 (тт, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 6,85-6,74 (м, 2H), 6,58 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,76 (р, J=5,5 Гц, 1H), 3,10-2,39 (м, 7H), 2,30 (дд, J=13,4, 5,4 Гц, 1H), 2,15 (тдд, J=8,9, 6,8, 5,5 Гц, 1H), 2,02 (дд, J=13,4, 6,1 Гц, 1H), 1,83 (дт, J=13,2, 5,2 Гц, 1H). 1H ниже пика растворителя.</p>	
<p>Соединения примеров 9А и 9В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>) изомер</p> <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)- изомер</p> <p>5-фтор-6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 13</p>	

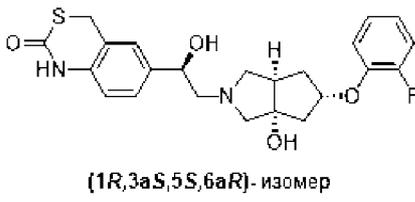
	<p>феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-3,4-дигидрохиолин-2(1<i>H</i>)-он</p> <p>5-фтор-6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-</p> <p>феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-3,4-дигидрохиолин-2(1<i>H</i>)-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 70% IPA с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 60% MeOH:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 9А: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,46 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 427,3 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21 (ушир. с, 1H), 7,39-7,27 (м, 3H), 7,06-6,83 (м, 3H), 6,59 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5,06-4,88 (м, 2H), 3,17 (д, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 3,03-2,87 (м, 3H), 2,74-2,32 (м, 10H), 2,15-2,05 (м, 1H), 1,66-1,56 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 9В: аналитическая хиральная SFC: Rt 2,22 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 427,3 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,13 (ушир. с, 1H), 7,40-7,28 (м, 3H), 7,04-6,85 (м, 3H), 6,59 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5,11-4,88 (м, 2H), 3,06-2,90 (м, 3H), 2,87-2,46 (м, 10H), 2,36-2,32 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 1,62-1,54 (м, 1H).</p>	
<p>Соединения примеров 10А и 10В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 17</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> <p>7-фтор-6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-3,4-дигидрохиолин-2(1<i>H</i>)-он</p> <p>7-фтор-6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-</p>

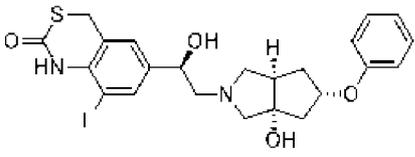
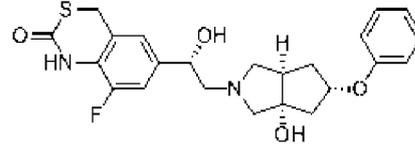
	<p>гидрокси-5- феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)- ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1<i>H</i>)-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 45% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% EtOH с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 10А: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,94 мин. LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 427,4 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,53 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 3H), 7,03-6,96 (м, 1H), 6,94-6,89 (м, 2H), 6,45-6,43 (м, 1H), 5,07-4,87 (м, 2H), 3,01-2,81 (м, 4H), 2,78-2,48 (м, 9H), 2,35-2,33 (м, 1H), 2,16-2,14 (м, 1H), 1,62-1,55 (м, 2H).</p>	
<p>Соединение примера 10В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,38 мин. LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 427,4 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (ушир. с, 1H), 7,37-7,28 (м, 3H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,92-6,88 (м, 2H), 6,47-6,44 (м, 1H), 5,07-4,85 (м, 2H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,99-2,90 (м, 3H), 2,68-2,42 (м, 9H), 2,33-2,11 (м, 1H), 2,10-1,63 (м, 1H), 1,62-1,60 (м, 2H).</p>	
<p>Соединения примеров 11А и 11В</p>	<div style="text-align: center;">  <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> </div> <p>6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1<i>H</i>)-он</p>

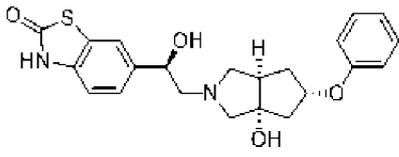
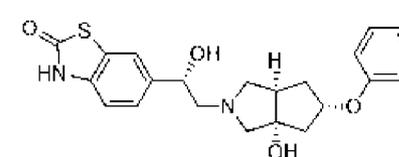
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 19</p>	<p>он 6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(<i>1H</i>)-ил)этил)-3,3-диметил-3,4-дигидрохиолин-2(<i>1H</i>)-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂ Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 11А: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,04 мин. LCMS: Rt 0,94 мин; MS m/z 437,5 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37-7,28 (м, 3H), 7,21-7,14 (м, 2H), 7,01-6,88 (м, 3H), 6,69-6,67 (м, 1H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,74-4,61 (м, 1H), 3,22-3,19 (м, 1H), 3,01-2,87 (м, 1H), 2,82-2,32 (м, 10H), 2,17-2,07 (м, 1H), 1,59-1,47 (м, 2H), 1,21 (с, 6H).</p>	
<p>Соединение примера 11В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,47 мин. LCMS: Rt 0,94 мин; MS m/z 437,5 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,40-7,29 (м, 3H), 7,22-7,12 (м, 2H), 7,03-6,89 (м, 3H), 6,69-6,67 (м, 1H), 4,98 (ушир. с, 1H), 4,69-4,66 (м, 1H), 3,03-2,47 (м, 11H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,59-1,46 (м, 2H), 1,21 (с, 6H).</p>	
<p>Соединения примеров 12А и 12В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>) изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 4 и 14</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>) изомер</p> <p>7-((<i>R</i>)-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-5-(2-фторфенокси)-3<i>a</i>-гидроксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(<i>1H</i>)-ил)-1-гидроксиэтил)-4,5-дигидробензо[<i>d</i>][1,3]оксазепин-2(<i>1H</i>)-он 7-((<i>S</i>)-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-5-(2-фторфенокси)-3<i>a</i>-</p>

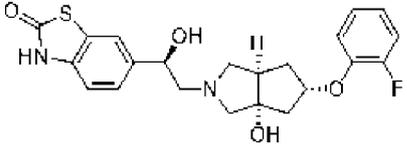
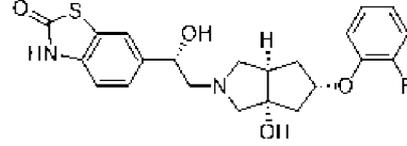
	<p>гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)-1-гидроксиэтил)-4,5-дигидробензо[<i>d</i>][1,3]оксазепин-2(1<i>H</i>)-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 55% IPA с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 12А: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,03 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 443,4 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,18-6,95 (м, 7H), 6,77-6,75 (м, 1H), 5,02 (ушир. с, 1H), 4,89-4,58 (м, 1H), 4,54-4,46 (м, 2H), 3,23-3,19 (м, 2H), 3,09-2,34 (м, 10H), 2,28-2,08 (м, 1H). 2H ниже пика растворителя.</p>	
<p>Соединение примера 12В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,34 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,88 мин; MS m/z 443,5 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,19-6,93 (м, 7H), 6,77 (д, <i>J</i>=8,2 Гц, 1H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,80-4,59 (м, 1H), 4,56-4,47 (м, 2H), 3,35-3,13 (м, 3H), 3,06-2,87 (м, 2H), 2,79-2,35 (м, 7H), 2,23-2,04 (м, 1H). 2H ниже пика растворителя.</p>	
<p>Соединения примеров 13А и 13В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 21</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> <p>5-фтор-7-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-2<i>H</i>-бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-3(4<i>H</i>)-он</p> <p>5-фтор-7-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3а-гидрокси-5-</p>

	<p>феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-2<i>H</i>-бензо[<i>b</i>][1,4]оксазин-3(4<i>H</i>)-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak OJ (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak OJ-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 5-40% EtOH с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 13А: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,99 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 429,4 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,67 (ушир. с, 1H), 7,31-7,29 (м, 2H), 6,99-6,92 (м, 1H), 6,92-6,81 (м, 4H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,64 (с, 3H), 2,85-2,76 (м, 1H), 2,75-2,71 (м, 1H), 2,78-2,48 (м, 7H), 2,35-2,18 (м, 1H), 2,17-2,14 (м, 1H), 1,61-4,60 (м, 2H).</p>	
<p>Соединение примера 13В: аналитическая хиральная SFC: Rt 2,22 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 429,4 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (ушир. с, 1H), 7,23-7,21 (м, 2H), 6,94-6,89 (м, 1H), 6,86-6,76 (м, 3H), 6,74 (с, 1H), 4,89 (ушир. с, 1H), 4,64-4,88 (м, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,29-3,08 (м, 1H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,82-2,36 (м, 7H), 2,28-2,09 (м, 1H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,58-1,57 (м, 2H).</p>	
<p>Соединения примеров 14А и 14В</p>	 <p>[1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>] изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 15</p>	 <p>[1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>] изомер</p> <p>6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]тиазин-2-он</p> <p>6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-</p>

	ил)этил)-1,4-дигидро-2 <i>H</i> -бензо[<i>d</i>][1,3]тиазин-2-он
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% EtOH:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 14А: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,96 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 427,2 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (ушир. с, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,02-6,96 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 2H), 6,86-6,80 (м, 1H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,72-4,65 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,80 (ушир. с, 1H), 3,19 (д, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 2,97-2,88 (м, 1H), 2,75-2,62 (м, 2H), 2,60-2,47 (м, 4H), 2,41-2,33 (м, 2H), 2,14-2,05 (м, 1H), 1,62-1,59 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 14В: аналитическая хиральная SFC: Rt 2,35 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 427,2 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (с, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 7,04-6,98 (м, 1H), 6,95-6,90 (м, 2H), 6,86 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 4,99 (ушир. с, 1H), 4,75-4,64 (м, 1H), 4,11 (с, 2H), 2,99-2,96 (м, 1H), 2,88-2,86 (м, 1H), 2,82-2,58 (м, 5H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,38-2,35 (м, 1H), 2,20-2,14 (м, 1H), 1,64-1,57 (м, 1H).</p>	
<p>Соединения примеров 15А и 15В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 4 и 15</p>	<p>6-((<i>R</i>)-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]тиазин-2-он</p>

	<p>6-((<i>S</i>)-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-5-(2-фторфенокси)-3<i>a</i>-гидроксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(<i>1H</i>)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]тиазин-2-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×50 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 60% MeOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% MeOH:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 15А: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,73 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 445,4 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,23 (ушир. с, 1H), 7,27-7,22 (м, 2H), 7,14-7,00 (м, 3H), 7,00-6,91 (м, 1H), 6,84 (д, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,72-4,69 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,96-2,92 (м, 1H), 2,74-2,29 (м, 8H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,61-1,56 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 15В: аналитическая хиральная SFC: Rt 2,34 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 445,4 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (ушир. с, 1H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,14-7,00 (м, 3H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,83 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 1H), 5,02 (ушир. с, 1H), 4,72-4,61 (м, 1H), 4,09 (с, 2H), 3,08-2,81 (м, 3H), 2,77-2,71 (м, 1H), 2,67-2,57 (м, 3H), 2,55-2,47 (м, 2H), 2,44-2,34 (м, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 1H).</p>	
<p>Соединения примеров 16А и 16В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 16</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> <p>8-фтор-6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(<i>1H</i>)-ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]тиазин-2-он</p> <p>8-фтор-6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-</p>

	<p>гидрокси-5- феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)- ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]тиазин-2-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 16А: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,07 мин. LCMS: Rt 0,74 мин; MS m/z 445,2 [M+H]⁺; Способ J. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83-7,66 (м, 1H), 7,35-7,27 (м, 2H), 7,12 (д, <i>J</i>=11,2 Гц, 1H), 7,07-6,96 (м, 2H), 6,94-6,89 (м, 2H), 4,98 (ушир. с, 1H), 4,69-4,61 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,93 (д, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 2,83 (д, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 2,75-2,48 (м, 7H), 2,36 (д, <i>J</i>=14,4 Гц, 1H), 2,16-2,09 (м, 1H), 1,58-1,50 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 16В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,51 мин. LCMS: Rt 0,74 мин; MS m/z 445,1 [M+H]⁺; Способ J. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (ушир. с, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,12 (д, <i>J</i>=10,8 Гц, 1H), 7,05-6,95 (м, 2H), 6,91 (д, <i>J</i>=7,6 Гц, 2H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,17 (д, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,71-2,46 (м, 6H), 2,43-2,30 (м, 2H), 2,09 (м, 1H), 1,65-1,52 (м, 1H).</p>	
<p>Соединения примеров 17А и 17В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 18</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>) изомер</p> <p>6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)бензо[<i>d</i>]тиазол-2(3<i>H</i>)-он</p> <p>6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-</p>

	феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1 <i>H</i>)-ил)этил)бензо[<i>d</i>]тиазол-2(3 <i>H</i>)-он
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 60% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% EtOH с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 17А: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,82 мин. LCMS: Rt 0,81 мин; MS m/z 413,4 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (с, 1H), 7,34-7,22 (м, 3H), 7,09-7,04 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,91 (д, <i>J</i>=7,6 Гц, 2H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,76-4,69 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,98-2,89 (м, 1H), 2,73-2,30 (м, 8H), 2,13-2,06 (м, 1H), 1,65-1,54 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 17В: аналитическая хиральная SFC: Rt 3,36 мин. LCMS: Rt 0,81 мин; MS m/z 413,4 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (д, <i>J</i>=1,2 Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 3H), 7,10-7,04 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,91 (д, <i>J</i>=7,6 Гц, 2H), 4,98 (ушир. с, 1H), 4,74-4,67 (м, 1H), 2,96-2,48 (м, 9H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 1H).</p>	
<p>Соединения примеров 18А и 18В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 4 и 18</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> <p>6-((<i>R</i>)-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-5-(2-фторфенокси)-3<i>a</i>-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[<i>d</i>]тиазол-2(3<i>H</i>)-он</p> <p>6-((<i>S</i>)-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-5-(2-фторфенокси)-3<i>a</i>-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[<i>d</i>]тиазол-2(3<i>H</i>)-он</p>

Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 70% MeOH:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂

Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 60% MeOH:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂

Соединение примера 18А: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,74 мин.

LCMS: Rt 0,80 мин; MS m/z 431,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,50 (с, 1H), 7,30-7,28 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 3H), 6,98-6,84 (м, 2H), 4,82-4,70 (м, 2H), 2,92-2,68 (м, 3H), 2,64-2,41 (м, 4H), 2,28-2,15 (м, 2H), 2,09-2,00 (м, 1H), 1,85-1,80 (м, 1H).

Соединение примера 18В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,90 мин.

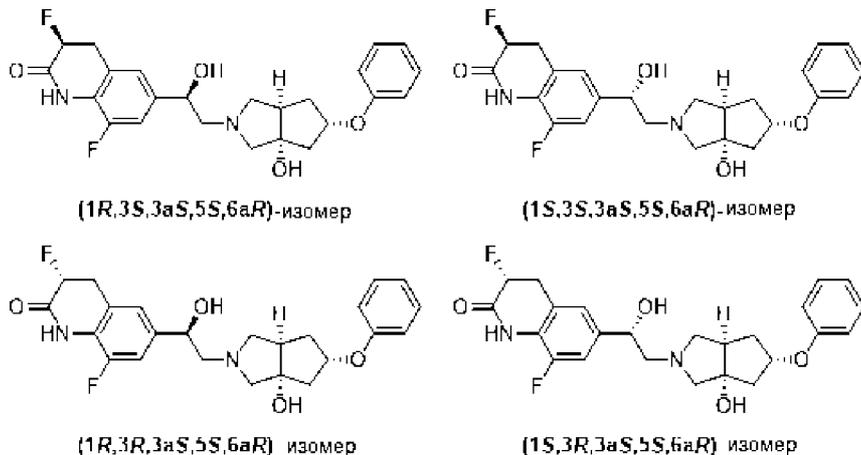
LCMS: Rt 0,83 мин; MS m/z 431,2 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,50 (д, *J*=1,3 Гц, 1H), 7,30-7,28 (м, 1H), 7,12-6,99 (м, 3H), 6,98-6,85 (м, 2H), 4,81-4,71 (м, 2H), 2,85-2,68 (м, 3H), 2,63-2,40 (м, 4H), 2,31-2,12 (м, 2H), 2,06-2,00 (м, 1H), 1,82-1,80 (м, 1H).

Пример 19

Смесь:

(*S*)-3,8-дифтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она
 (*S*)-3,8-дифтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она
 (*R*)-3,8-дифтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она
 (*R*)-3,8-дифтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она



С использованием тех же способов, что и для соединений примеров 5А/5В/5С/5D, начиная с промежуточного соединения 2 и промежуточного соединения 22, было получено соединение примера 19 в качестве смеси четырех диастереомеров.

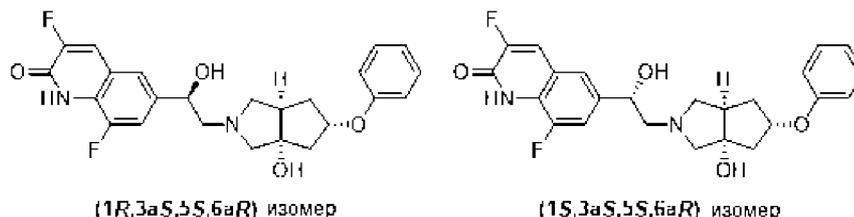
LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,58 (ушир. с, 1H), 7,35-7,31 (м, 2H), 7,14-6,99 (м, 3H), 6,93 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,28-5,08 (м, 1H), 4,99 (ушир. с, 1H), 4,70-4,63 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 2H), 3,22-2,84 (м, 2H), 2,77-2,51 (м, 6H), 2,49-2,31 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 1H).

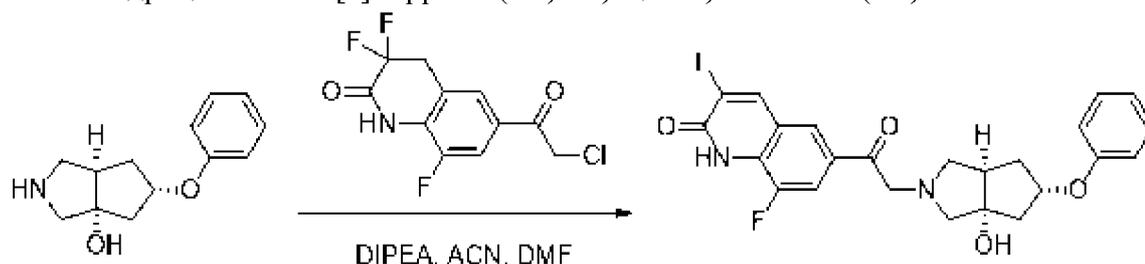
Соединения примеров 20А и 20В

3,8-дифтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)хинолин-2(1*H*)-он

3,8-дифтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)хинолин-2(1*H*)-он



Стадия 1: 3,8-дифтор-6-(2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)ацетил)хинолин-2(1*H*)-он



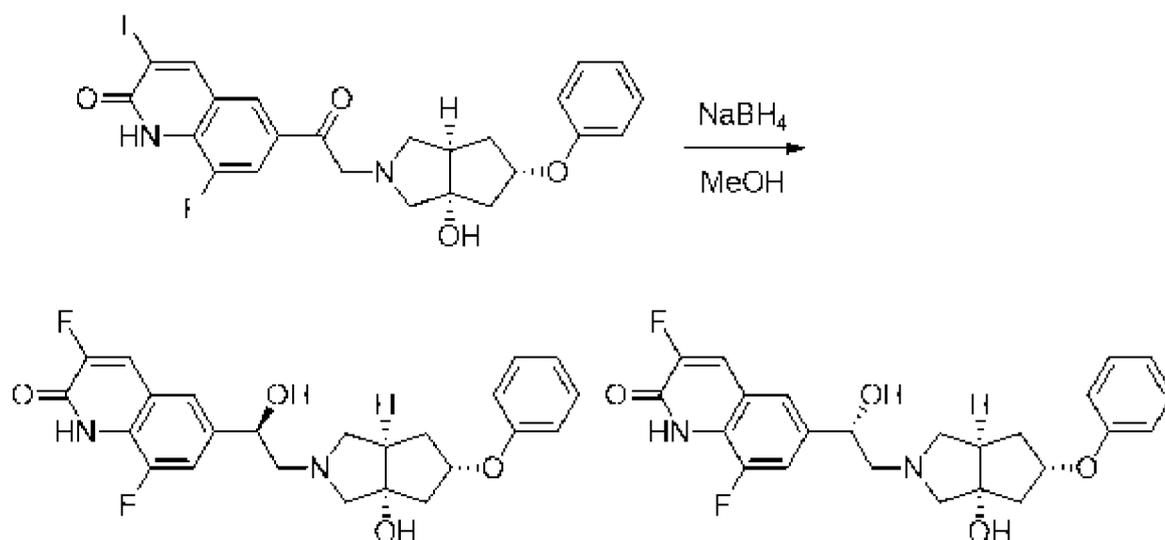
С использованием того же способа, что и на стадии 1 для примера 1А, начиная с промежуточного соединения 2 (260 мг, 1,19 ммоль) и промежуточного соединения 23 (300 мг, 1,08 ммоль), было получено указанное в заголовке промежуточное соединение (500 мг), которое использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 0,74 мин; MS m/z 441,2 [M+H]⁺; Способ J.

Стадия 2: смесь:

3,8-дифтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)хинолин-2(1*H*)-она

3,8-дифтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)хинолин-2(1*H*)-она



С использованием того же способа, что и на стадии 1 для соединения примера 1В, начиная с 3,8-дифтор-6-(2-((3аS,5S,6аR)-3а-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)ацетил)хинолин-2(1H)-она (500 мг), была получена смесь соединений примеров 20А и 20В (100 мг).

LCMS: Rt 0,85 мин; MS m/z 443,4 [M+H]⁺; Способ I.

Стадия 3: хиральное разделение

Два диастереомера разделяли с использованием способа хиральной SFC, описанного ниже:

колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), поток: 70 г/мин

подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в сверхкритическом CO₂

Пример 20А: 21 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,05 мин (колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,84 мин; MS m/z 443,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,46 (ушир. с, 1H), 7,51-7,45 (м, 1H), 7,38-7,30 (м, 4H), 7,03-6,99 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 2H), 5,00 (ушир. с, 1H), 4,79-4,71 (м, 1H), 3,93 (ушир. с, 1H), 2,96-2,93 (м, 1H), 2,87-2,84 (м, 1H), 2,78-2,52 (м, 7H), 2,40-2,36 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 1H), 1,58-1,55 (м, 1H).

Пример 20В: 20 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,51 мин (колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,84 мин; MS m/z 443,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,33 (ушир. с, 1H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,01-6,97 (м, 1H), 6,96-6,86 (м, 2H), 4,98 (ушир. с, 1H), 4,77-4,74 (м, 1H), 3,90 (ушир. с, 1H), 3,20-3,17 (м, 1H), 2,98-2,87 (м, 1H), 2,72-2,47 (м, 6H), 2,44-2,34 (м, 2H), 2,11-2,06 (м, 1H), 1,61-1,60 (м, 1H).

Пример 21

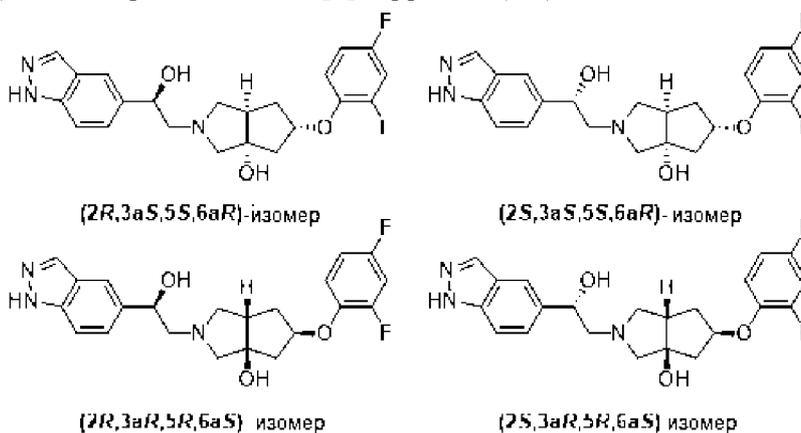
Смесь:

(3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((*R*)-2-гидрокси-2-(1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ола

(3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((*S*)-2-гидрокси-2-(1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ола

(3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((*R*)-2-гидрокси-2-(1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ола

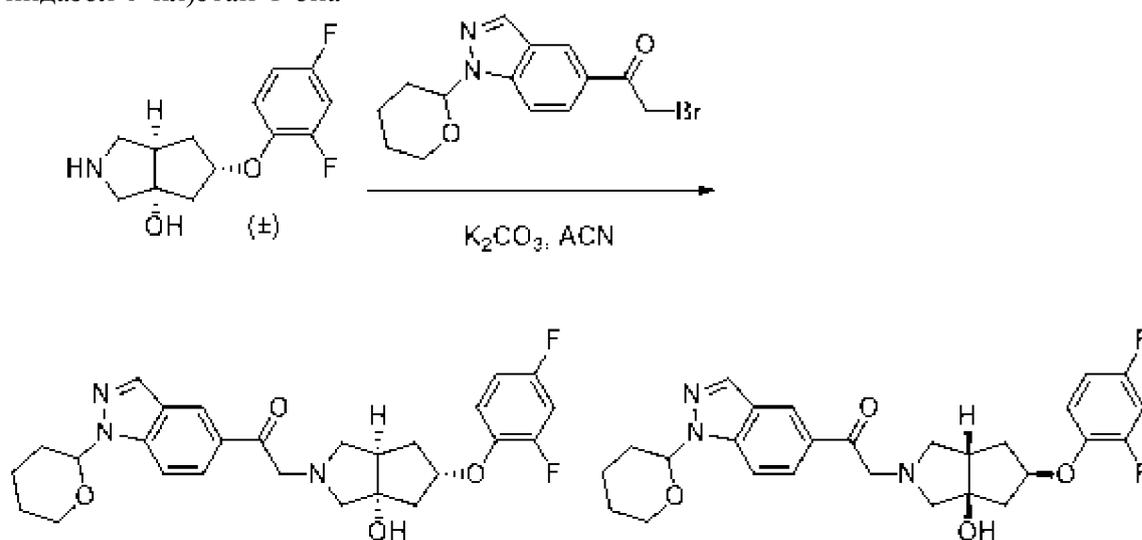
(3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((*R*)-2-гидрокси-2-(1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ола



Стадия 1: смесь:

2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,4-дифторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил)этан-1-она

2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,4-дифторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил)этан-1-она



К раствору промежуточного соединения 10 (74 мг, 0,29 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли K_2CO_3 (120 мг, 0,87 ммоль) и промежуточное соединение 24 (76 мг, 0,23 ммоль). Его перемешивали при к.т. в течение 3 ч, а затем фильтровали и фильтрат концентрировали

с получением указанных в заголовке промежуточных соединений (112 мг), которые использовали без дальнейшей очистки.

LCMS: Rt 1,03 мин; MS m/z 498,4 [M+H]⁺; Способ Н.

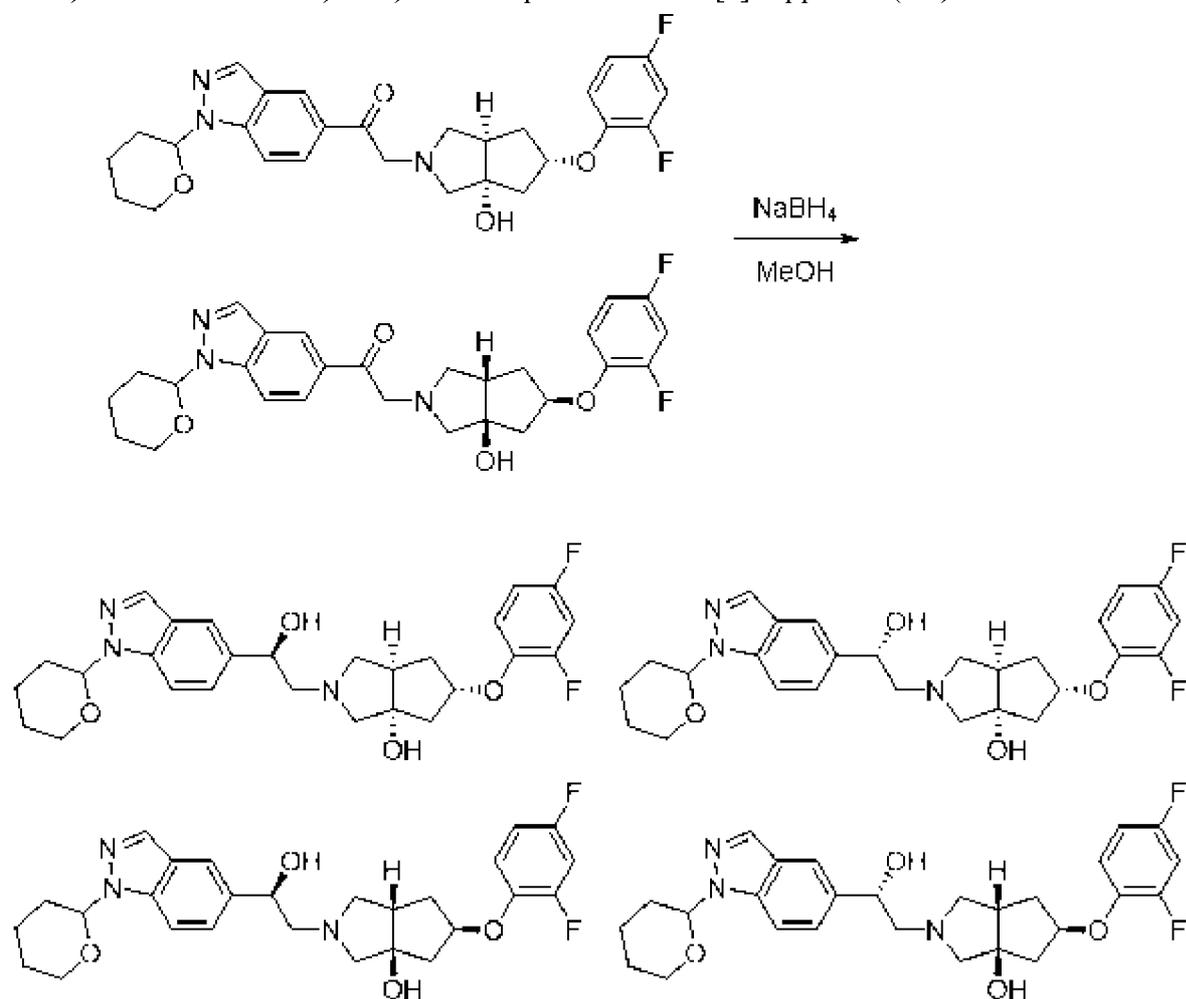
Стадия 2: смесь:

(3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((2*R*)-2-гидрокси-2-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ола

(3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((2*S*)-2-гидрокси-2-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ола

(3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((2*R*)-2-гидрокси-2-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ола

(3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((2*S*)-2-гидрокси-2-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*(1*H*)-ола



С использованием того же способа, что и на стадии 1 для соединения примера 1В, начиная со смеси промежуточных соединений с предыдущей стадии (70 мг, 0,14 ммоль), были получены указанные в заголовке промежуточные соединения в качестве смеси (70 мг).

LCMS: Rt 1,00 мин; MS m/z 500,4 [M+H]⁺; Способ Н.

Стадия 3: смесь:

(3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((*R*)-2-гидрокси-2-(1*H*-индазол-5-

ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а(1H)-ола

(3аS,5S,6аR)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((S)-2-гидрокси-2-(1H-индазол-5-

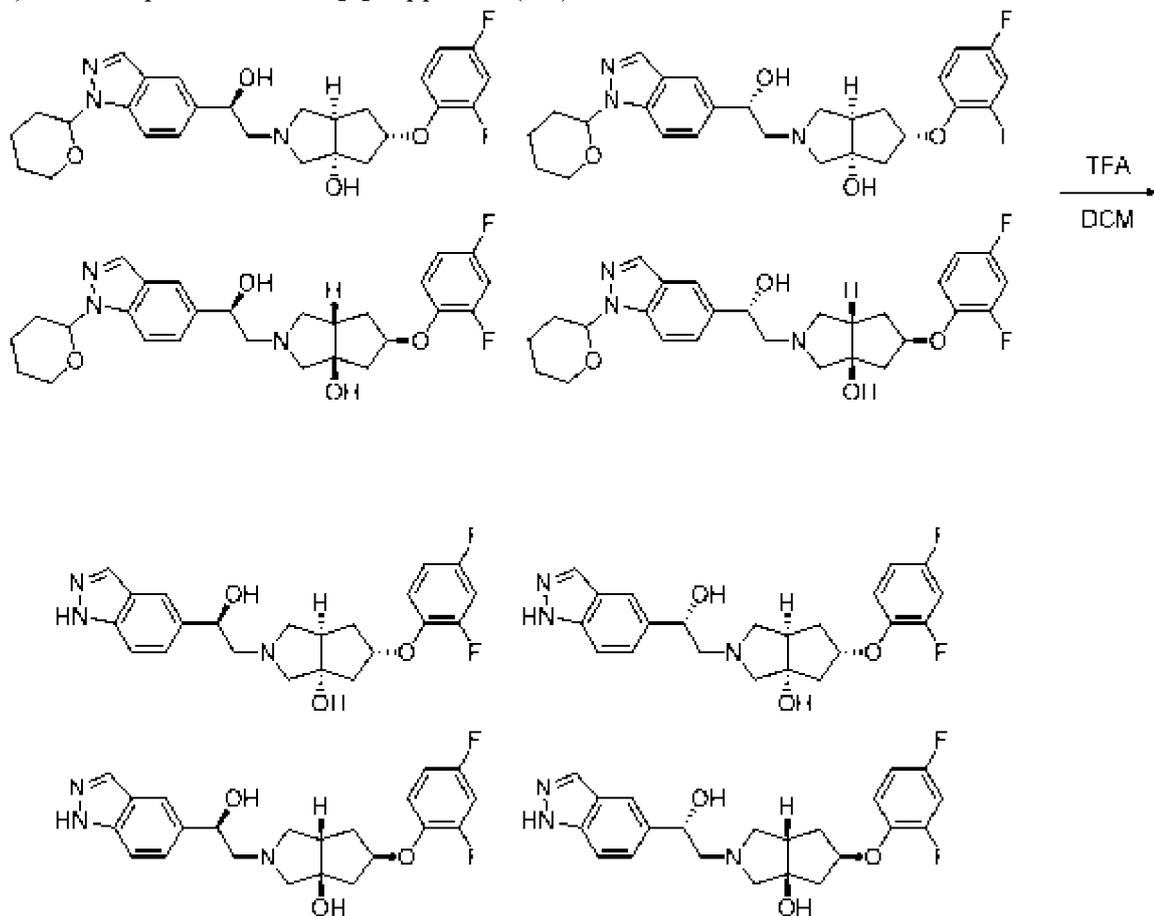
ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а(1H)-ола

(3аR,5R,6аS)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((R)-2-гидрокси-2-(1H-индазол-5-

ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а(1H)-ола

(3аR,5R,6аS)-5-(2,4-дифторфенокси)-2-((R)-2-гидрокси-2-(1H-индазол-5-

ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3а(1H)-ола



К раствору смеси промежуточных соединений с предыдущей стадии (70 мг, 0,14 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл). Его перемешивали при к.т. в течение 2 ч, а затем концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (Waters Xbridge 5 мкм, 30×50 мм, скорость потока 75 мл/мин, подвижная фаза А: вода с 10 mM NH₄OH, В: ацетонитрил с 10 mM NH₄OH, градиент 25-50% В) с получением соединения примера 21 в качестве смеси четырех диастереомеров (34 мг).

LCMS: Rt 1,08 мин; MS m/z 416,0 [M+H]⁺; Способ В.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,00 (т, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,80-7,74 (м, 1H), 7,55-7,41 (м, 2H), 6,98-6,88 (м, 2H), 6,82-6,73 (м, 1H), 4,90-4,85 (м, 1H), 4,75-4,67 (м, 1H), 2,91-2,75 (м, 3H), 2,69-2,41 (м, 4H), 2,27-2,11 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 1H).

Примеры 22А, 22В, 22С и 22D

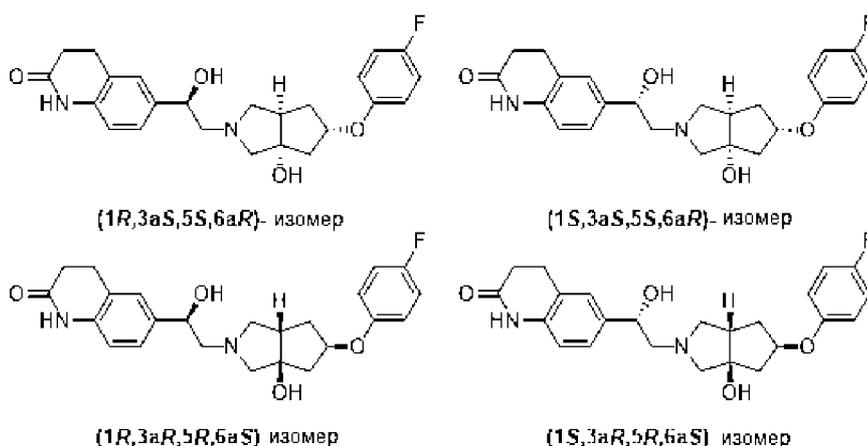
6-((R)-2-((3аS,5S,6аR)-5-(4-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-

2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(4-фторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он

6-((*R*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(4-фторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он

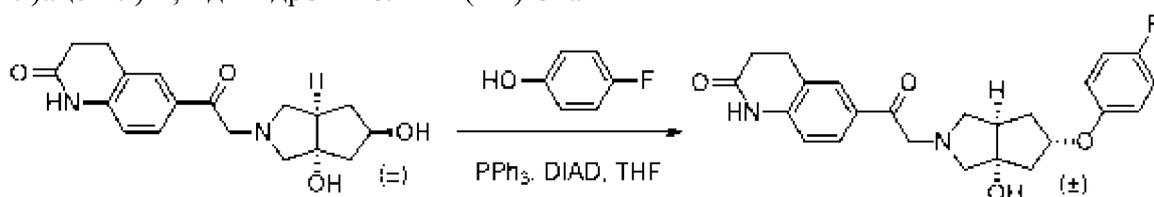
6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(4-фторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он



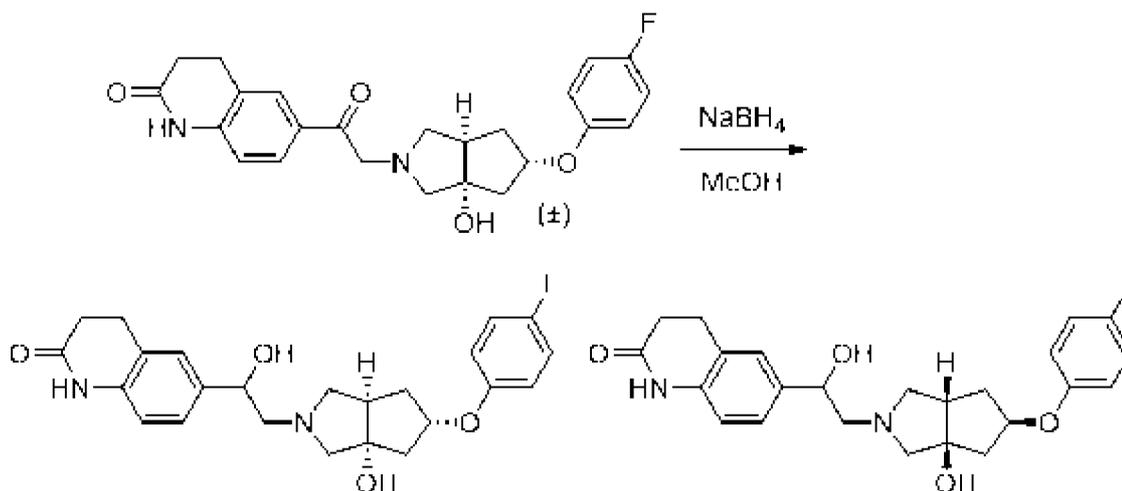
Стадия 1: рацемическая смесь:

6-(2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(4-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-
2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она

6-(2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(4-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-
2(1*H*)-ил)ацетил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-она



Стадия 2: смесь соединений примеров 22А, 22В, 22С и 22D



С использованием того же способа, что и на стадии 1 для соединения примера 1В, начиная со смеси промежуточных соединений с предыдущей стадии (120 мг, 0,14 ммоль), была получена смесь соединений примеров 22А, 22В, 22С и 22D (85 мг).

LCMS: Rt 0,87 мин; MS m/z 427,3 [M+H]⁺; Способ I.

Стадия 3: хиральное разделение соединений примеров 22А, 22В, 22С и 22D

Смесь разделяли и единичные изомеры анализировали с использованием следующих способов хиральной SFC:

Разделение: колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 60% MeOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂

Аналитическая: колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% MeOH:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂.

Пример 22А (аналитическая хиральная SFC Rt 0,74 мин): 22 мг.

LCMS: Rt 0,87 мин; MS m/z 427,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (с, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,89-6,82 (м, 2H), 6,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,88 (ушир. с, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 3,18 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,01-2,89 (м, 3H), 2,73-2,30 (м, 10H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,64-1,53 (м, 1H).

Пример 22В (аналитическая хиральная SFC Rt 1,01 мин): 20 мг.

LCMS: Rt 0,87 мин; MS m/z 427,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,99 (ушир. с, 1H), 7,23-7,13 (м, 2H), 7,04-6,95 (м, 2H), 6,89-6,81 (м, 2H), 6,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,88 (ушир. с, 1H), 4,73-4,58 (м, 1H), 3,01-2,90 (м, 3H), 2,85-2,73 (м, 2H), 2,70-2,42 (м, 8H), 2,35-2,31 (м, 1H), 2,16-2,11 (м, 1H), 1,60-1,53 (м, 1H).

Пример 22С (аналитическая хиральная SFC Rt 2,07 мин): 20 мг.

LCMS: Rt 0,87 мин; MS m/z 427,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,02 (с, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,03-6,95 (м, 2H), 6,89-6,82 (м, 2H), 6,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,88 (ушир. с, 1H), 4,70-4,61 (м, 1H), 3,18 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,02-2,89 (м, 3H), 2,74-2,30 (м, 10H), 2,13-2,07 (м, 1H), 1,63-1,57 (м, 1H).

Пример 22D (аналитическая хиральная SFC Rt 2,73 мин).

Это соединение далее очищали с использованием следующего способа

препаративной ВЭЖХ с получением 16 мг.

Колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 (75 мм×30 мм), 3,0 мкм

подвижная фаза: 10 mM NH₄HCO₃ в воде (А), ацетонитрил (В), градиент 18-48% В в течение 8 мин

LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 427,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,10 (ушир. с, 1H), 7,23-7,10 (м, 2H), 7,06-6,92 (м, 2H), 6,91-6,80 (м, 2H), 6,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,88 (ушир. с, 1H), 4,71-4,57 (м, 1H), 3,02-2,90 (м, 3H), 2,86-2,55 (м, 8H), 2,52-2,45 (м, 2H), 2,35-2,31 (м, 1H), 2,16-2,10 (м, 1H), 1,60-1,52 (м, 1H).

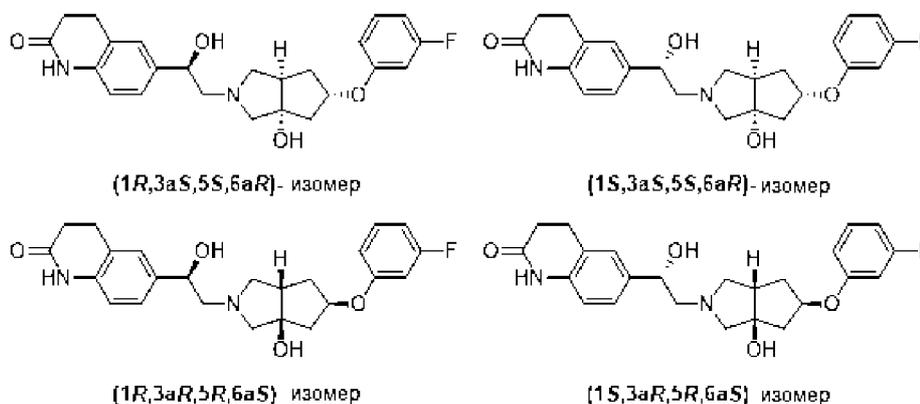
Примеры 23А, 23В, 23С и 23D

6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(3-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(3-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*R*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(3-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(3-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



С использованием тех же способов, что и для соединений примеров 22А/22В/22С/22D, но с использованием 3-фторфенола вместо 4-фторфенола на стадии 1, была получена смесь соединений примеров 23А/23В/23С/23D. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 40% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂

Этот способ отделял соединения примеров 23А и 23В от других двух изомеров, которые элюировались вместе. Остальные два изомера разделяли с использованием

следующего способа хиральной SFC:

колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% MeOH:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Анализ разделенных изомеров проводили с использованием следующего способа аналитической хиральной SFC:

колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% MeOH:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂.

Пример 23А (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,26 мин): 11 мг.

LCMS: Rt 0,87 мин; MS m/z 427,2 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,62 (с, 1H), 7,26-7,14 (м, 3H), 6,73-6,59 (м, 4H), 4,93 (ушир. с, 1H), 4,72-4,65 (м, 1H), 3,23-3,18 (м, 1H), 3,03-2,91 (м, 3H), 2,78-2,41 (м, 9H), 2,33-2,15 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,70-1,64 (м, 1H).

Пример 23В (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,47 мин): 11 мг.

LCMS: Rt 0,87 мин; MS m/z 427,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47-7,37 (м, 1H), 7,26-7,15 (м, 3H), 6,74-6,60 (м, 4H), 4,94 (ушир. с, 1H), 4,69-4,61 (м, 1H), 3,03-2,72 (м, 5H), 2,71-2,46 (м, 8H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,65-1,59 (м, 1H).

Пример 23С (аналитическая хиральная SFC, Rt 2,97 мин): 13 мг.

LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 427,5 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,55-7,45 (м, 1H), 7,26-7,13 (м, 3H), 6,74-6,58 (м, 4H), 4,94 (ушир. с, 1H), 4,78-4,68 (м, 1H), 3,08-2,47 (м, 13H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,27-2,19 (м, 1H), 1,68-1,62 (м, 1H).

Пример 23D (аналитическая хиральная SFC, Rt 3,38 мин): 13 мг.

LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 427,5 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,76-7,52 (м, 1H), 7,26-7,15 (м, 3H), 6,76-6,60 (м, 4H), 4,93 (ушир. с, 1H), 4,72-4,65 (м, 1H), 3,20 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,01-2,92 (м, 3H), 2,77-2,29 (м, 10H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 1H).

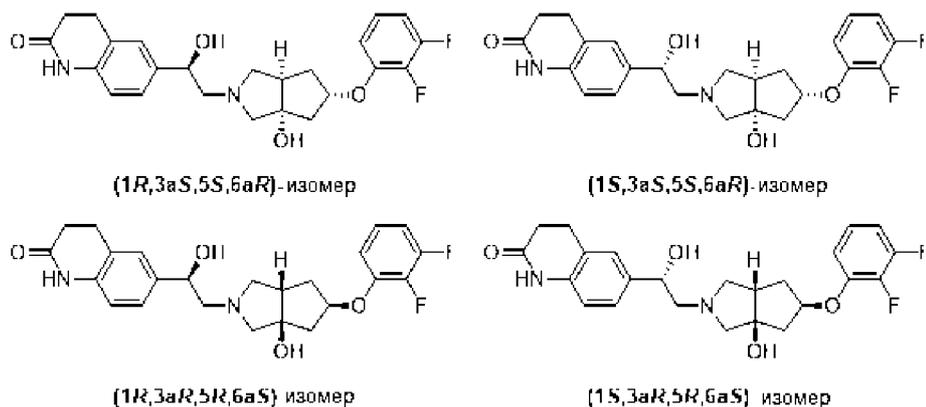
Примеры 24А, 24В, 24С и 24D

6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2,3-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2,3-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

6-((R)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2,3-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2,3-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



С использованием тех же способов, что и для соединений примеров 22A/22B/22C/22D, но с использованием 2,3-дифторфенола вместо 4-фторфенола на стадии 1, была получена смесь соединений примеров 24A/24B/24C/24D. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 60% MeOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Этот способ отделял соединения примеров 24C и 24D от других двух изомеров, которые элюировались вместе. Остальные два изомера разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 60% MeOH:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Анализ разделенных изомеров проводили с использованием следующего способа аналитической хиральной SFC:

колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,05% DEA в CO₂.

Пример 24А (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,05 мин): 13 мг.

LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 445,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,81-7,62 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,06-6,97 (м, 1H), 6,89-6,69 (м, 3H), 5,02 (ушир. с, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 3,23 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,02-2,88 (м, 3H), 2,81-2,60 (м, 5H), 2,58-2,36 (м, 5H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,65-1,56 (м, 1H).

Пример 24В (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,18 мин): 15 мг.

LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 445,5 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (ушир. с, 1H), 7,22-7,14 (м, 2H), 7,05-6,95 (м, 1H), 6,88-6,76 (м, 2H), 6,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,02 (ушир. с, 1H), 4,68-4,63 (м, 1H), 3,03-2,95 (м, 3H), 2,91-2,36 (м, 12H), 2,20-2,12 (м, 1H), 1,63-1,53 (м, 1H).

Пример 24С (аналитическая хиральная SFC, Rt 3,05 мин): 17 мг.

LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 445,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,92 (с, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,06-6,95 (м, 1H), 6,87-6,76 (м, 2H), 6,74-6,71 (м, 1H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,68-4,63 (м, 1H), 3,88-3,59 (ушир. с, 1H), 3,22 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,03-2,88 (м, 3H), 2,84-2,59 (м, 5H), 2,57-2,35 (м, 5H), 2,14-2,06 (м,

1H), 1,63-1,55 (м, 1H).

Пример 24D (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,73 мин): 13 мг.

LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 445,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (с, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,05-6,96 (м, 1H), 6,88-6,70 (м, 3H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 3,88-3,59 (ушир. с, 1H), 3,22 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,02-2,87 (м, 3H), 2,83-2,58 (м, 5H), 2,57-2,35 (м, 5H), 2,13-2,06 (м, 1H), 1,63-1,56 (м, 1H).

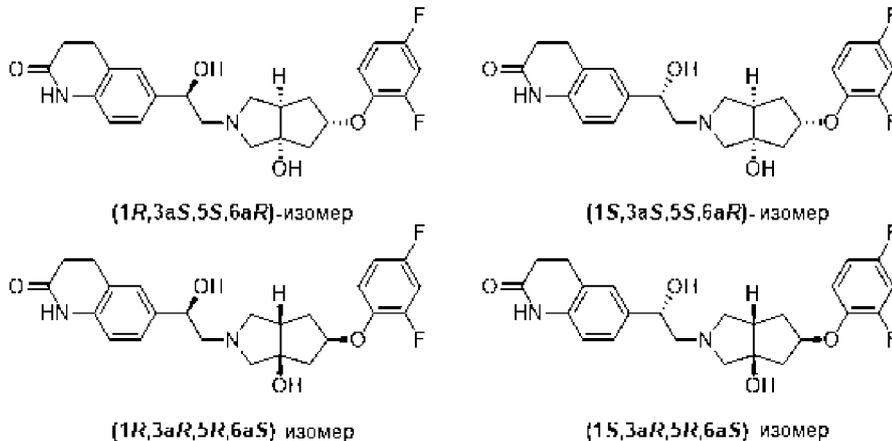
Примеры 25A, 25B, 25C и 25D

6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,4-дифторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,4-дифторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*R*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,4-дифторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,4-дифторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



С использованием тех же способов, что и для соединений примеров 22A/22B/22C/22D, но с использованием 2,4-дифторфенола вместо 4-фторфенола на стадии 1, была получена смесь соединений примеров 25A/25B/25C/25D. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

Колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂

Этот способ разделял четыре изомера на два пика, каждый из которых включал два изомера.

Для первого пика разделение проводили с использованием следующего способа хиральной SFC с получением соединений примеров 25A и 25B: колонка: Daicel Chiralpak

IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% MeOH:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Для второго пика разделение проводили с использованием следующего способа хиральной SFC с получением соединений примеров 25C и 25D: колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% EtOH:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Анализ разделенных изомеров проводили с использованием следующего способа аналитической хиральной SFC:

Колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% EtOH с 0,05% DEA в CO₂.

Пример 25А (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,03 мин): 12 мг.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (ушир. с, 1H), 7,23-7,13 (м, 2H), 7,03-6,94 (м, 1H), 6,92-6,78 (м, 2H), 6,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,92 (ушир. с, 1H), 4,66-4,57 (м, 1H), 3,01-2,71 (м, 6H), 2,67-2,57 (м, 5H), 2,51-2,43 (м, 2H), 2,41-2,33 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,55-1,47 (м, 1H).

Пример 25В (аналитическая хиральная SFC, Rt 0,90 мин): 14 мг.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,21-8,08 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,92-6,79 (м, 2H), 6,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,91 (ушир. с, 1H), 4,70-4,60 (м, 1H), 3,22-3,15 (м, 1H), 3,01-2,85 (м, 3H), 2,74-2,30 (м, 10H), 2,10-2,02 (м, 1H), 1,59-1,50 (м, 1H).

Пример 25С (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,45 мин): 13 мг.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (ушир. с, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,02-6,94 (м, 1H), 6,92-6,79 (м, 2H), 6,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,92 (ушир. с, 1H), 4,68-4,59 (м, 1H), 3,00-2,73 (м, 6H), 2,67-2,58 (м, 5H), 2,52-2,43 (м, 2H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 1H), 1,55-1,48 (м, 1H).

Пример 25D (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,30 мин): 17 мг.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,90 (с, 1H), 7,23-7,11 (м, 2H), 7,03-6,94 (м, 1H), 6,93-6,78 (м, 2H), 6,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,92 (ушир. с, 1H), 4,72-4,59 (м, 1H), 3,22-3,16 (м, 1H), 3,00-2,88 (м, 3H), 2,74-2,29 (м, 10H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,58-1,52 (м, 1H).

Примеры 26А, 26В, 26С и 26D

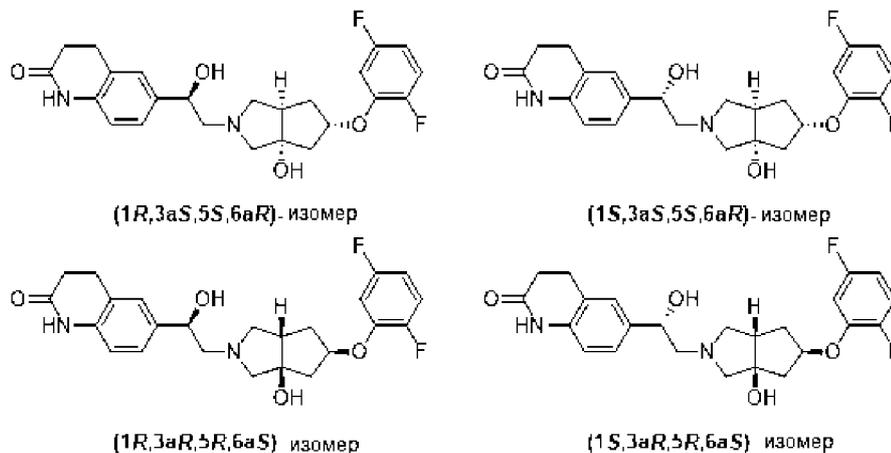
6-((R)-2-((3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-(2,5-дифторфенокси)-3a-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((S)-2-((3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-(2,5-дифторфенокси)-3a-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((R)-2-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2,5-дифторфенокси)-3a-

гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,5-дифторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



С использованием тех же способов, что и для соединений примеров 22А/22В/22С/22D, но с использованием 2,5-дифторфенола вместо 4-фторфенола на стадии 1, была получена смесь соединений примеров 26А/26В/26С/26D. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

Колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Этот способ разделял четыре изомера на два пика, каждый из которых содержал два изомера.

Для первого пика разделение проводили с использованием следующего способа хиральной SFC с получением соединений примеров 26А и 26В: колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Для второго пика разделение проводили с использованием следующего способа хиральной SFC с получением соединений примеров 26С и 26D: колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 70% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Анализ разделенных изомеров проводили с использованием следующего способа аналитической хиральной SFC:

Колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% EtOH с 0,05% DEA в CO₂.

Пример 26А (аналитическая хиральная SFC, Rt 0,94 мин).

Это соединение далее очищали посредством следующего способа препаративной ВЭЖХ с получением 12 мг.

Колонка: Waters Xbridge (150 мм×25 мм), 5 мкм.

Подвижная фаза: 10 мМ NH₄HCO₃ в воде (А), ацетонитрил (В), градиент 27-57% В в

течение 10 мин.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (с, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,10-6,99 (м, 1H), 6,78-6,70 (м, 2H), 6,69-6,60 (м, 1H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,69-4,62 (м, 1H), 3,70 (ушир. с, 1H), 3,21 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,01-2,88 (м, 3H), 2,79-2,59 (м, 5H), 2,57-2,46 (м, 3H), 2,42-2,34 (м, 2H), 2,13-2,05 (м, 1H), 1,63-1,59 (м, 1H).

Пример 26B (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,05 мин): 14 мг.

LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (с, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 1H), 6,79-6,69 (м, 2H), 6,69-6,61 (м, 1H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,68-4,60 (м, 1H), 3,02-2,91 (м, 3H), 2,90-2,71 (м, 3H), 2,67-2,57 (м, 5H), 2,54-2,47 (м, 2H), 2,40-2,36 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 1H), 1,60-1,55 (м, 1H).

Пример 26C (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,46 мин): 13 мг.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,84 (с, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 7,12-7,00 (м, 1H), 6,82-6,71 (м, 2H), 6,70-6,62 (м, 1H), 4,99 (ушир. с, 1H), 4,73-4,58 (м, 1H), 3,04-2,93 (м, 3H), 2,91-2,74 (м, 3H), 2,69-2,58 (м, 5H), 2,56-2,49 (м, 2H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,19-2,10 (м, 1H), 1,62-1,56 (м, 1H).

Пример 26D (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,62 мин): 13 мг.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,79 (с, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,09-7,00 (м, 1H), 6,79-6,68 (м, 2H), 6,68-6,61 (м, 1H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,71-4,59 (м, 1H), 3,21 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,02-2,88 (м, 3H), 2,74-2,33 (м, 10H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,63-1,58 (м, 1H).

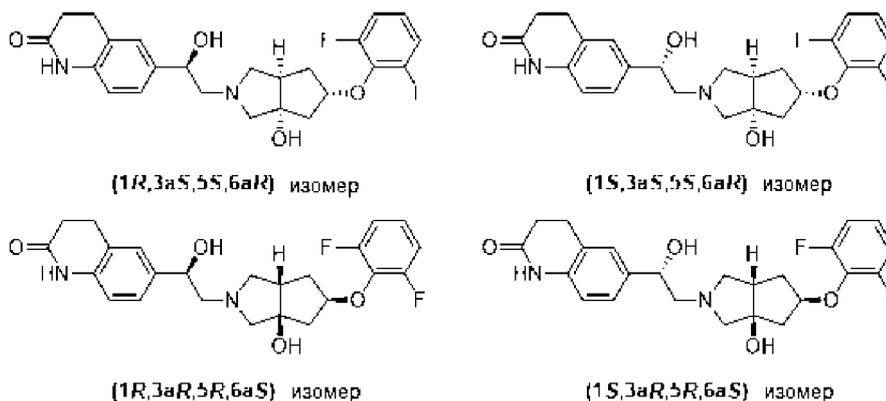
Примеры 27A, 27B, 27C и 27D

6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2,6-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2,6-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

6-((R)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2,6-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он

6-((S)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2,6-дифторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он



С использованием тех же способов, что и для примеров 22A/22B/22C/22D, но с использованием 2,6-дифторфенола вместо 4-фторфенола на стадии 1, была получена смесь соединений примеров 27A/27B/27C/27D. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

Колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Этот способ разделял четыре изомера на два пика, каждый из которых содержал два изомера.

Для первого пика разделение проводили с использованием следующего способа хиральной SFC с получением соединений примеров 27A и 27B: колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 60% MeOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Для второго пика разделение проводили с использованием следующего способа хиральной SFC с получением соединений примеров 27C и 27D: колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 60% EtOH:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Анализ разделенных изомеров проводили с использованием следующего способа аналитической хиральной SFC:

Колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 60% EtOH с 0,05% DEA в CO₂.

Пример 27A (аналитическая хиральная SFC, Rt 0,74 мин): 15 мг.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,5 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,88 (с, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 7,05-6,89 (м, 3H), 6,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,03 (ушир. с, 1H), 4,67-4,64 (м, 1H), 3,23-3,21 (м, 1H), 3,05-2,82 (м, 4H), 2,74-2,58 (м, 5H), 2,55-2,35 (м, 4H), 2,10-2,05 (м, 1H), 1,55-1,52 (м, 1H).

Пример 27B (аналитическая хиральная SFC, Rt 0,89 мин): 10 мг.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,87-7,74 (м, 1H), 7,23-7,12 (м, 2H), 7,06-6,91 (м, 3H), 6,73-6,71 (м, 1H), 5,04 (ушир. с, 1H), 4,64-4,61 (м, 1H), 3,06-2,89 (м, 4H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,79-2,59 (м, 6H), 2,51-2,39 (м, 3H), 2,09-2,06 (м, 1H), 1,51-1,45 (м, 1H).

Пример 27С (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,09 мин): 15 мг.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,5 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,03 (ушир. с, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,06-6,88 (м, 3H), 6,74-6,72 (м, 1H), 5,03 (ушир. с, 1H), 4,64-4,61 (м, 1H), 3,08-2,89 (м, 4H), 2,85-2,77 (м, 1H), 2,79-2,59 (м, 6H), 2,52-2,38 (м, 3H), 2,09-2,05 (м, 1H), 1,51-1,44 (м, 1H).

Пример 27D (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,99 мин): 15 мг.

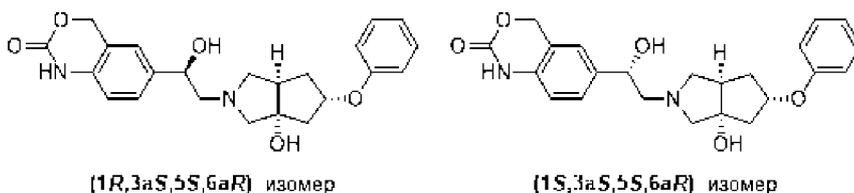
LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 445,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75 (с, 1H), 7,16-7,01 (м, 2H), 6,98-6,79 (м, 3H), 6,64 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,95 (ушир. с, 1H), 4,58-4,55 (м, 1H), 4,04-3,23 (м, 1H), 3,15-3,13 (м, 1H), 2,96-2,75 (м, 4H), 2,66-2,26 (м, 9H), 1,97-1,93 (м, 1H), 1,46-1,38 (м, 1H).

Примеры 28А и 28В

6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он

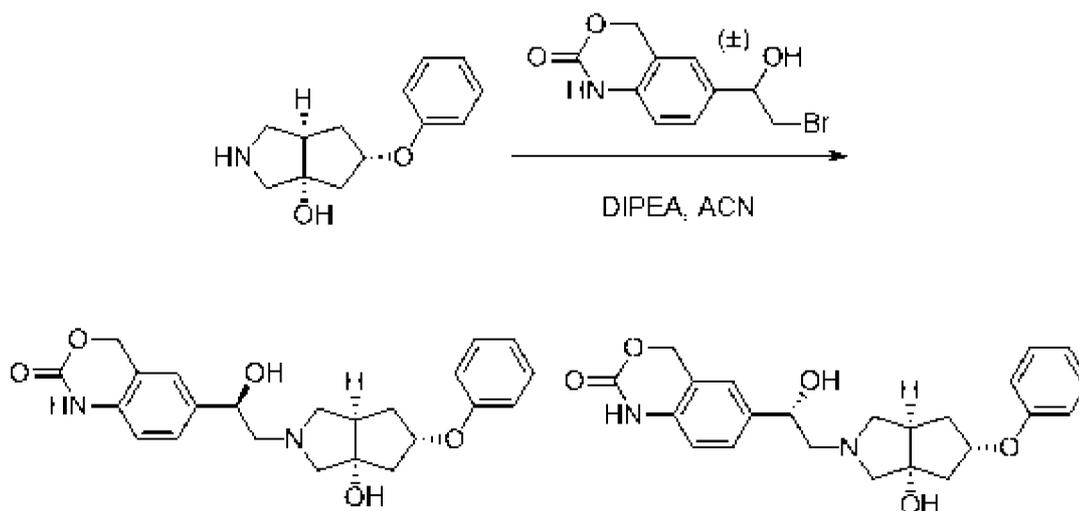
6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он



Стадия 1: смесь:

6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-она

6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-она



К раствору промежуточного соединения 2 (80 мг, 0,36 ммоль) и промежуточного соединения 25 (190 мг, 0,70 ммоль) в ACN (2 мл) добавляли DIPEA (170 мг, 0,23 мл, 1,31 ммоль) и его перемешивали при 40°C в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge (150×25 мм×5 мкм); подвижная фаза: вода с 0,05% NH₄HCO₃ об./об. (A); ACN (B); 5-50% B в течение 10 мин; скорость потока: 25 мл/мин) с получением смеси соединений примеров 28А и 28В и двух нежелательных региоизомеров.

LCMS: Rt 0,88 мин; MS m/z 411,4 [M+H]⁺; Способ I.

Стадия 2: хиральное разделение соединений примеров 28А и 28В

Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

Колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 60% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Этот способ обеспечил, в указанном порядке, нежелательный региоизомер, затем соединение примера 28А, затем смесь соединения примера 28В и другого нежелательного региоизомера.

Оставшуюся смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC: колонка: Daicel Chiralpak OJ-H (250 мм×30 мм, 5 мкм), скорость потока: 65 г/мин, подвижная фаза: 35% MeOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂

Анализ разделенных изомеров проводили с использованием следующего способа аналитической хиральной SFC:

Колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,05% DEA в CO₂.

Пример 28А (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,30 мин): 15 мг.

LCMS: Rt 0,87 мин; MS m/z 411,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,86-7,81 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,01-6,96 (м, 1H), 6,92-6,85 (м, 2H), 6,80-6,78 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,96 (ушир. с, 1H), 4,70-4,66 (м, 1H), 3,19-3,16 (м, 1H), 2,95-2,90 (м, 1H), 2,67-2,46 (м, 6H), 2,41-2,33 (м, 2H), 2,12-2,07 (м, 1H), 1,61-1,59 (м, 2H).

Пример 28В (аналитическая хиральная SFC, Rt 1,91 мин): 15 мг.

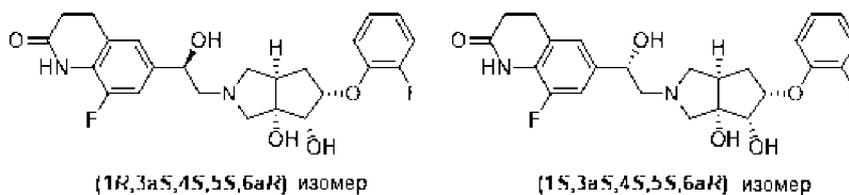
LCMS: Rt 0,88 мин; MS m/z 411,2 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7,35-7,33 (м, 1H), 7,27-7,22 (м, 3H), 6,92-6,88 (м, 4H), 5,34-5,26 (м, 2H), 4,86 (ушир. с, 2H), 3,09-2,90 (м, 7H), 2,75-2,64 (м, 1H), 2,43-2,37 (м, 1H), 2,23-2,15 (м, 1H), 1,93-1,87 (м, 1H).

Примеры 29А и 29В

8-фтор-6-((*R*)-2-((3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он

8-фтор-6-((*S*)-2-((3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*,4-дигидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



С использованием того же способа, что и для соединений примеров 28А/28В, начиная с промежуточных соединений 8 и 26, была получена смесь соединений примеров 29А и 29В и двух нежелательных региоизомеров. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

Колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин
подвижная фаза: 60% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂

Этот способ обеспечил, в указанном порядке, нежелательный региоизомер, затем смесь соединения примера 29А и другого нежелательного региоизомера, а затем соединение примера 29В.

Оставшуюся смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

Колонка: Daicel Chiralcel OJ (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин
подвижная фаза: 40% MeOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂

Анализ разделенных изомеров проводили с использованием следующего способа аналитической хиральной SFC:

Колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% EtOH с 0,05% DEA в CO₂.

Пример 29А (аналитическая хиральная SFC, Rt 2,29 мин): 18 мг.

LCMS: Rt 0,84 мин; MS m/z 461,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (с, 1H), 7,15-6,96 (м, 6H), 4,86-4,81 (м, 1H), 4,67-4,59 (м, 1H), 4,03-4,02 (м, 1H), 3,05-2,96 (м, 4H), 2,86-2,84 (м, 1H), 2,76-2,70 (м, 1H), 2,68-2,60 (м, 4H), 2,59-2,56 (м, 1H), 2,54-2,48 (м, 1H), 2,43-2,33 (м, 1H), 1,54-1,48 (м, 1H).

Пример 29В (аналитическая хиральная SFC, Rt 3,40 мин): 20 мг.

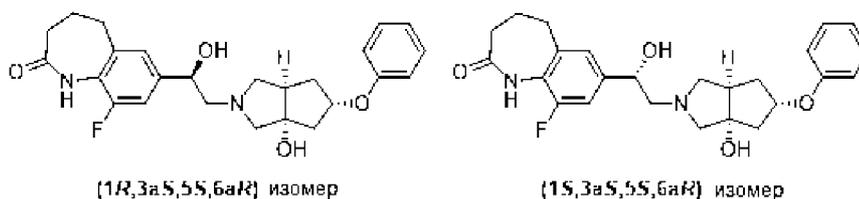
LCMS: Rt 0,85 мин; MS m/z 461,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,60 (с, 1H), 7,17-6,92 (м, 6H), 4,84-4,81 (м, 1H), 4,66-4,62 (м, 1H), 3,99-3,98 (м, 1H), 3,69-3,45 (м, 1H), 3,26-3,24 (м, 1H), 3,05-2,86 (м, 4H), 2,70-2,60 (м, 4H), 2,58-2,50 (м, 2H), 2,43-2,30 (м, 2H), 1,58-1,49 (м, 2H).

Примеры 30А и 30В

9-фтор-7-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он

9-фтор-7-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он



С использованием того же способа, что и для соединений примеров 28А/28В, начиная с промежуточных соединений 2 и 27, была получена смесь соединений примеров 30А и 30В. Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

Колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин.

Подвижная фаза: 40% IPA:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂.

Анализ разделенных изомеров проводили с использованием следующего способа аналитической хиральной SFC:

Колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂.

Пример 30А (аналитическая хиральная SFC, Rt 0,74 мин): 13 мг.

LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 441,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,34-7,28 (м, 2H), 7,14 (ушир. с, 1H), 7,10-6,96 (м, 3H), 6,91 (д, *J*=7,8 Гц, 2H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,67-4,65 (м, 1H), 3,18 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 2,97-2,89 (м, 1H), 2,84 (т, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,70-2,63 (м, 1H), 2,61-2,47 (м, 4H), 2,43-2,33 (м, 4H), 2,27-2,25 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,64-1,56 (м, 1H).

Пример 30В (аналитическая хиральная SFC, Rt 0,93 мин): 10 мг.

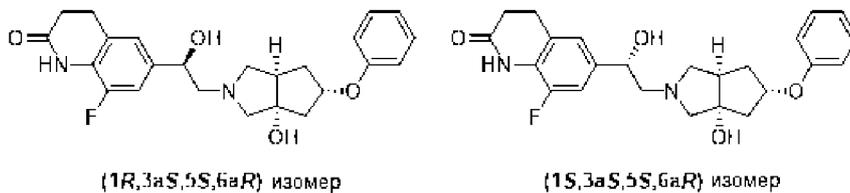
LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 441,4 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33-7,29 (м, 2H), 7,07-6,97 (м, 4H), 6,94-6,88 (м, 2H), 4,98 (ушир. с, 1H), 4,66-4,63 (м, 1H), 3,84 (ушир. с, 1H), 2,93-2,85 (м, 1H), 2,83-2,81 (м, 3H), 2,77-2,49 (м, 7H), 2,43-2,33 (м, 3H), 2,30-2,21 (м, 2H), 2,14-2,10 (м, 1H), 1,57 (ушир. с, 1H).

Примеры 31А и 31В

8-фтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-

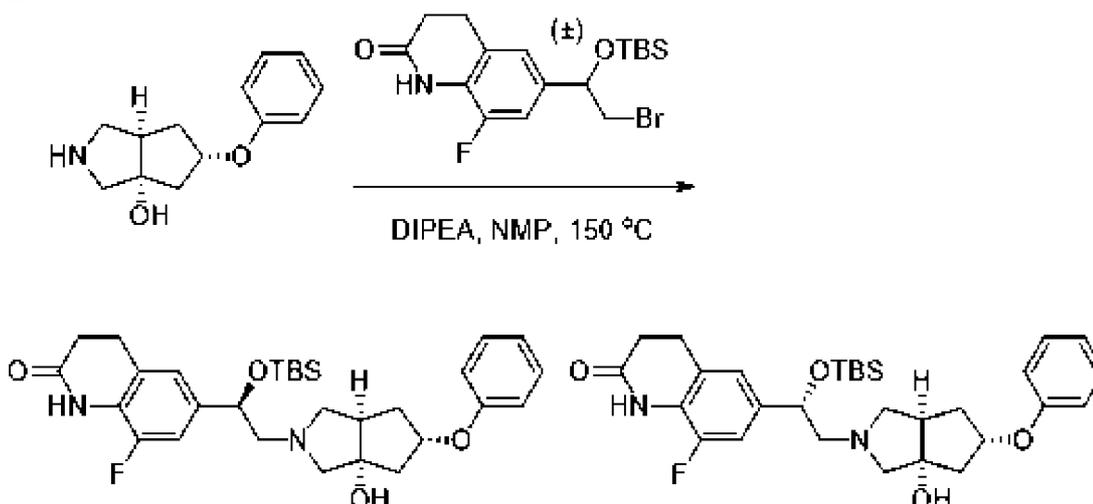
феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он
8-фтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он



Стадия 1: смесь:

6-((*R*)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-она

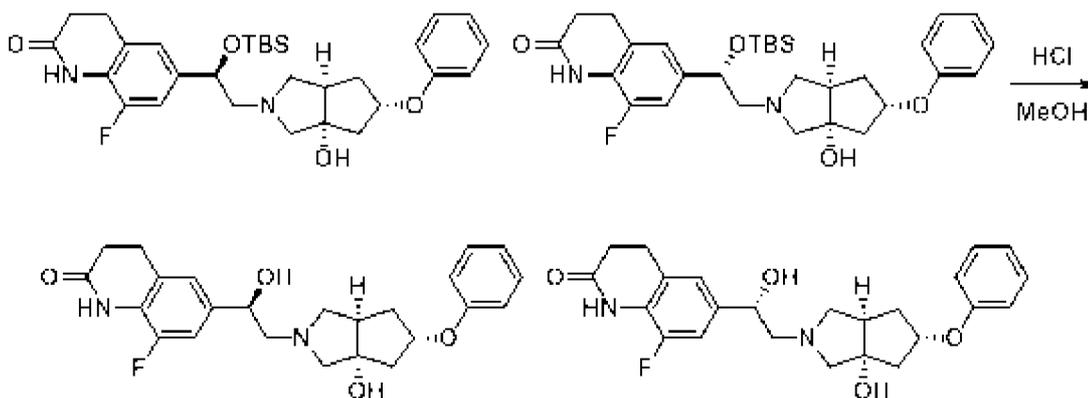
6-((*S*)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-8-фтор-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-она



В емкости для обработки микроволновым излучением к раствору промежуточного соединения 2 (100 мг, 0,456 ммоль) и промежуточного соединения 37 (200 мг, 0,547 ммоль) в NMP (2 мл) добавляли DIPEA (177 мг, 0,226 мл, 1,37 ммоль). Емкость закрывали и проводили реакцию при облучении микроволновым излучением в устройстве для синтеза Biotage Smith Synthesizer при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (3×10 мл), промывали насыщ. раствором (5 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством FCC (0-20% MeOH:DCM) с получением указанных в заголовке промежуточных соединений (200 мг) в виде желтого масла.

LCMS: Rt 0,81 мин; MS m/z 541,0 [M+H]⁺; Способ J.

Стадия 2: смесь соединений примеров 31A и 31B



К раствору промежуточных соединений с предшествующей стадии (200 мг, 0,37 ммоль) в MeOH (7,4 мл) медленно добавляли конц. HCl (7,4 мл), и его перемешивали при к.т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini NX-C18 (75×30 мм×3 мкм); подвижная фаза: вода с 10 mM NH₄HCO₃ (A); ацетонитрил (B); 20-50% B в течение 8 мин) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 427,4 [M+H]⁺; Способ I.

Стадия 3: хиральное разделение соединений примеров 31A и 31B

Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

Колонка: Daicel Chiralpak OJ (250 мм×50 мм, 10 мкм), скорость потока: 55 г/мин.

Подвижная фаза: 25% MeOH (0,1% NH₃·H₂O) в сверхкритическом CO₂.

Пример 31A: 42 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,79 мин (колонка: Chiralcel OJ-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 5-40% MeOH с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 427,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,56 (с, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,06-6,96 (м, 3H), 6,94-6,88 (м, 2H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,66-4,57 (м, 1H), 3,81 (ушир. с, 1H), 3,05-2,90 (м, 3H), 2,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,75-2,58 (м, 7H), 2,56-2,47 (м, 2H), 2,37-2,34 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,59-1,54 (м, 1H).

Пример 31B: 35 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,92 мин (колонка: Chiralcel OJ-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 5-40% MeOH с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 427,3 [M+H]⁺; Способ I.

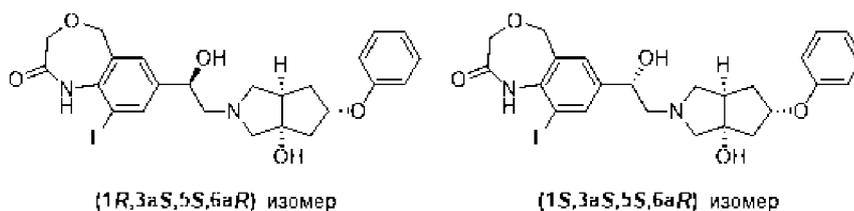
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,08-6,96 (м, 3H), 6,94-6,88 (м, 2H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,69-4,58 (м, 1H), 3,18 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,03-2,89 (м, 3H), 2,72-2,44 (м, 8H), 2,40-2,33 (м, 2H), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,63-1,57 (м, 1H).

Примеры 32A и 32B

9-фтор-7-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-2(3H)-он

9-фтор-7-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-

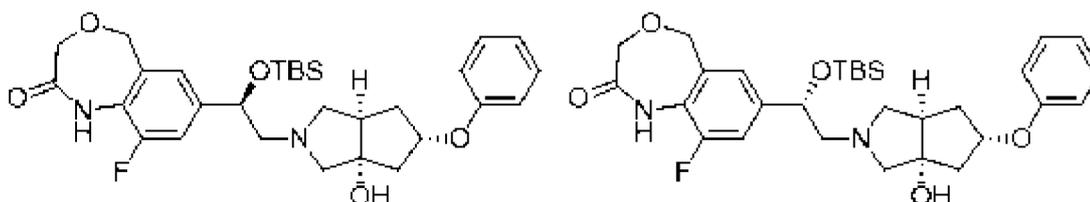
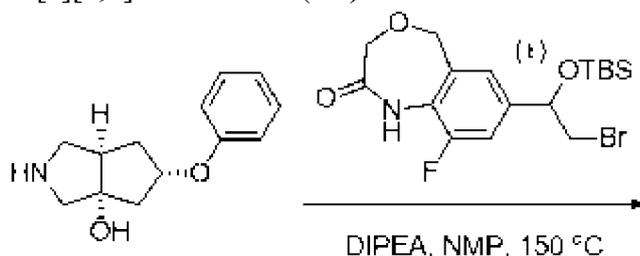
феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-2(3*H*)-он



Стадия 1: смесь:

7-((*R*)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-9-фтор-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-2(3*H*)-она

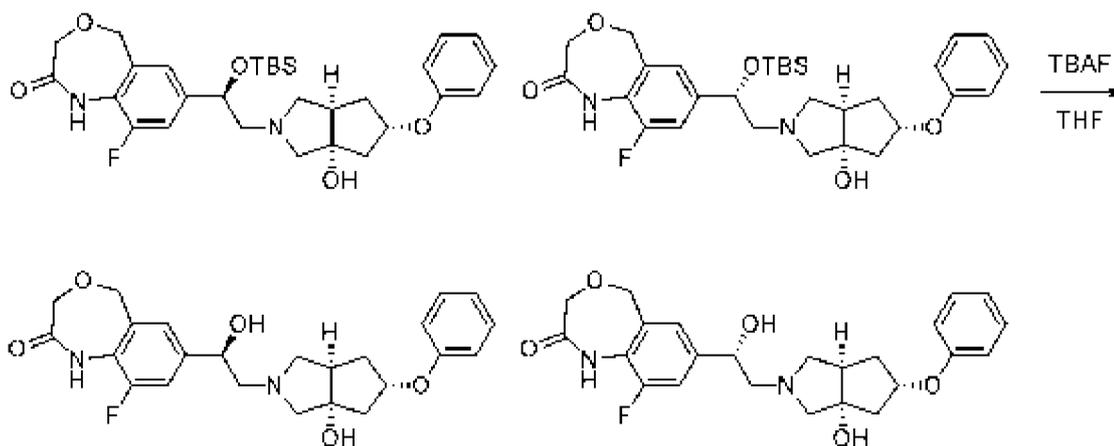
7-((*S*)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-9-фтор-1,5-дигидробензо[е][1,4]оксазепин-2(3*H*)-она



С использованием того же способа, что и на стадии 1 для соединений примеров 31А/31В, начиная с промежуточного соединения 2 (300 мг, 1,37 ммоль) и промежуточного соединения 29 (700 мг, 1,67 ммоль), была получена смесь указанных в заголовке промежуточных соединений (400 мг) в виде желтого масла.

LCMS: Rt 1,17 мин; MS m/z 557,6 $[M+H]^+$; Способ I.

Стадия 2: смесь соединений примеров 32А и 32В



К раствору промежуточных соединений с предыдущей стадии (200 мг, 0,36 ммоль) в THF (4,5 мл) добавляли TBAF (1 М в THF, 0,36 мл, 0,36 ммоль) и его перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (3 мл), экстрагировали EtOAc (3×5 мл), сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали обращенно-фазовой FCC (колонка: C18; подвижная фаза: вода с 0,05% TFA об./об. (A); ACN (B); градиент 5-95% B), а затем далее очищали посредством препаративной TLC (15:1 DCM:MeOH с 1% NH₃•H₂O, R_f=0,6). Полоску, содержащую продукт, отбирали в 15:1 DCM:MeOH (15 мл) на 30 минут, а затем фильтровали и концентрировали с получением указанных в заголовке промежуточных соединений (60 мг) в виде белого твердого вещества.

LCMS: Rt 0,88 мин; MS m/z 443,3 [M+H]⁺; Способ I.

Стадия 3: хиральное разделение соединений примеров 32А и 32В.

Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной SFC:

Колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин.

Подвижная фаза: 70% EtOH (0,1% NH₃•H₂O) в сверхкритическом CO₂.

Пример 32А: 10 мг.

Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,69 мин (колонка: Chiralcel AD-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 60% EtOH с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 444,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78-7,76 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,15- 7,11 (м, 1H), 7,02-6,97 (м, 4H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,70-4,64 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,21-3,17 (м, 1H), 2,99-2,93 (м, 1H), 2,68-2,34 (м, 9H), 2,14-2,09 (м, 1H), 1,67-1,58 (м, 1H).

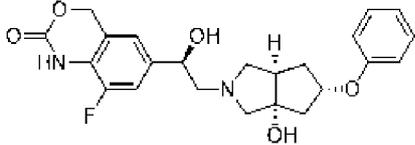
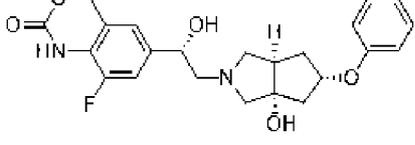
Пример 32В: 18 мг.

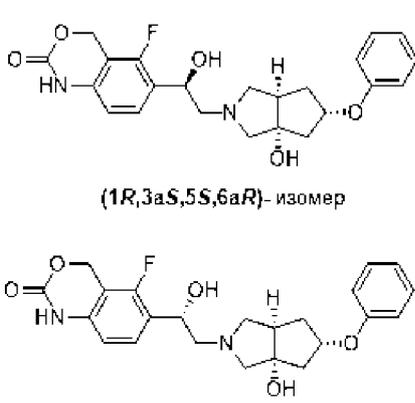
Аналитическая хиральная SFC: Rt 2,23 мин (колонка: Chiralcel AD-3 50×4,6 мм, 3 мкм, скорость потока 3 мл/мин, подвижная фаза: 60% EtOH с 0,05% DEA в CO₂).

LCMS: Rt 0,87 мин; MS m/z 444,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,78-7,76 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 2H), 7,15- 7,11 (м, 1H), 7,02-6,97 (м, 4H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,77 (с, 2H), 4,70-4,64 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,21-3,17 (м, 1H), 2,99-2,93 (м, 1H), 2,69-2,58 (м, 8H), 2,55-2,33 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 1H), 1,67-1,58 (м, 1H).

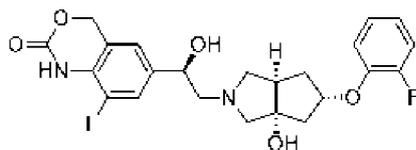
Эти соединения примеров получали в качестве пар диастереомеров с использованием тех же способов, что и для соединений примеров 31А/31В, начиная с указанных промежуточных соединений, и их разделяли с использованием указанных условий.

Соединения примеров	Структуры и наименования
Промежуточные соединения	
Условия хиральной SFC	
Аналитические данные	
Соединения примеров 33А и 33В	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
Были получены из промежуточных соединений 2 и 31	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>) изомер</p> <p>8-фтор-6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p> <p>8-фтор-6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p>
Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 60% IPA:ACN (1:1) с 0,1% NH ₃ •H ₂ O в CO ₂	
Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO ₂	
<p>Соединение примера 33А: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,93 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 429,3 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43 (ушир. с, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,12 (д, <i>J</i>=10,8 Гц, 1H), 7,02-6,95 (м, 2H), 6,94-6,88 (м, 2H), 5,33 (с, 2H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,66-4,62 (м, 1H), 2,95-2,78 (м, 2H), 2,75-2,46 (м, 7H), 2,33-2,20 (м, 1H), 2,13-2,10 (м, 1H), 1,57-1,54 (м, 1H).</p>	

<p>Соединение примера 33В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,29 мин. LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 429,4 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,36-7,28 (м, 3H), 7,15-7,10 (м, 1H), 7,03-6,88 (м, 4H), 5,34 (с, 2H), 4,97 (ушир. с, 1H), 4,67-4,64 (м, 1H), 3,99-3,69 (м, 1H), 3,21-2,87 (м, 2H), 2,74-2,48 (м, 6H), 2,42-2,33 (м, 2H), 2,10-2,09 (м, 1H), 1,61-1,54 (м, 1H).</p>	
<p>Соединения примеров 34А и 34В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 30</p>	<p>5-фтор-6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(<i>1H</i>)-ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p> <p>5-фтор-6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(<i>1H</i>)-ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 55% IPA:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 60% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 34А: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,45 мин. LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 429,2 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,98 (ушир. с, 1H), 7,48-7,44 (м, 1H), 7,31 (т, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 6,99 (т, <i>J</i>=7,2 Гц, 1H), 6,91 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 6,64-6,62 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 5,05-4,88 (м, 2H), 2,92 (д, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 2,73-2,70 (м, 1H), 2,77-2,62 (м, 4H), 2,61-2,47 (м, 3H), 2,34-2,32 (м, 1H), 2,13-2,10 (м, 1H), 1,57-1,52 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 34В: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,61 мин. LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 429,3 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,05 (ушир. с, 1H), 7,47-7,43 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 2H), 6,98-6,96 (м, 1H), 6,91 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 6,64 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,96 (ушир. с, 2H),</p>	

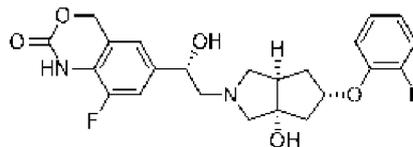
4,39-3,32 (м, 1H), 3,16 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,00-2,86 (м, 1H), 2,73-2,31 (м, 8H), 2,11-2,10 (м, 1H), 1,59-1,58 (м, 1H).

**Соединения
примеров
35А и 35В**



(1R,3aS,5S,6aR)-изомер

Были получены из
промежуточных
соединений 4 и 31



(1S,3aS,5S,6aR)-изомер

8-фтор-6-((*R*)-2-((3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он

8-фтор-6-((*S*)-2-((3a*S*,5*S*,6a*R*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он

Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂

Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 60% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂

Соединение примера 35А: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,51 мин.

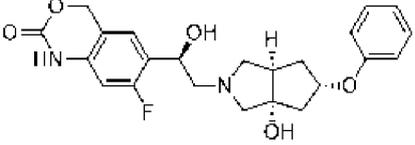
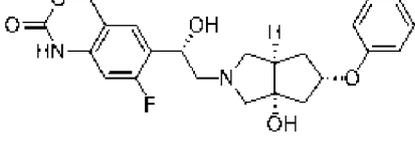
LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 447,3 [M+H]⁺; Способ I.

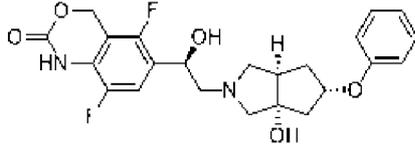
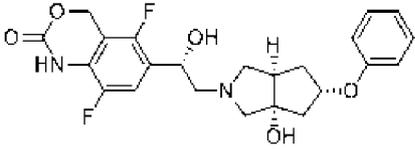
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,16-7,06 (м, 4H), 7,05-7,00 (м, 1H), 7,00-6,94 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 5,02 (ушир. с, 1H), 4,65-4,62 (м, 1H), 3,01-2,80 (м, 3H), 2,73-2,59 (м, 4H), 2,53-5,49 (м, 2H), 2,41-2,36 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,54-1,52 (м, 2H).

Соединение примера 35В: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,68 мин.

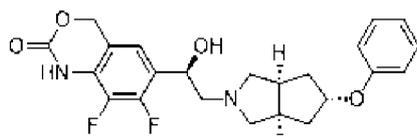
LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 447,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,15-7,06 (м, 4H), 7,05-7,00 (м, 1H), 6,99-6,93 (м, 2H), 5,34 (с, 2H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,68-4,65 (м, 1H), 3,21-3,19 (м, 1H), 3,01-2,82 (м, 2H), 2,66-2,46 (м, 5H), 2,43-2,34 (м, 2H), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,60-1,54 (м, 2H).

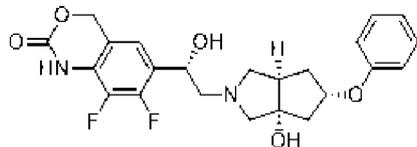
<p>Соединения примеров 36А и 36В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 32</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>) изомер</p> <p>7-фтор-6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p> <p>7-фтор-6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 60% EtOH в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 60% EtOH с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 36А: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,65 мин. LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 429,4 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,80-7,60 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 3H), 7,01-6,97 (м, 1H), 6,91 (д, J=7,6 Гц, 2H), 6,53 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,33-5,26 (м, 2H), 5,05-4,92 (м, 2H), 3,00-2,81 (м, 2H), 2,75-2,48 (м, 7H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,22-2,10 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 2H).</p>	
<p>Соединение примера 36В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,15 мин. LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 429,4 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,83-7,63 (м, 1H), 7,37-7,28 (м, 3H), 7,02-6,96 (м, 1H), 6,93-6,88 (м, 2H), 6,53 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,29 (д, J=3,2 Гц, 2H), 5,05-4,92 (м, 2H), 3,17 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,01-2,90 (м, 1H), 2,69-2,32 (м, 8H), 2,13-2,05 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 2H).</p>	
<p>Соединения примеров 37А и 37В</p>	

<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 33</p>	<div style="text-align: center;">  <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> </div> <p>5,8-дифтор-6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(<i>1H</i>)-ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p> <p>5,8-дифтор-6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(<i>1H</i>)-ил)этил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak AS (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 40% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 37А: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,69 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 447,3 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37-7,30 (м, 3H), 7,03-6,98 (м, 1H), 6,92 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 5,43 (с, 2H), 4,99 (ушир. с, 2H), 2,99-2,82 (м, 2H), 2,76-2,50 (м, 7H), 2,38-2,35 (м, 1H), 2,17-2,12 (м, 1H), 1,63-1,54 (м, 2H).</p>	
<p>Соединение примера 37В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,25 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 447,4 [M+H]⁺; Способ I.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,43 (ушир. с, 1H), 7,37-7,29 (м, 3H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,92 (д, <i>J</i>=8,0 Гц, 2H), 5,43 (с, 2H), 4,98 (д, <i>J</i>=3,2 Гц, 2H), 3,19 (д, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 3,00-2,93 (м, 1H), 2,71-2,44 (м, 7H), 2,39-2,35 (м, 1H), 2,13-2,08 (м, 1H), 1,65-1,58 (м, 1H).</p>	
<p>Соединения примеров 38А и 38В</p>	

Были получены из промежуточных соединений 2 и 34



(1*R*,3*aS*,5*S*,6*aR*) изомер



(1*S*,3*aS*,5*S*,6*aR*) изомер

7,8-дифтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(*1H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он

7,8-дифтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(*1H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он

Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂

Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂

Соединение примера 38А: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,57 мин.

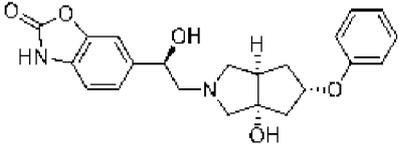
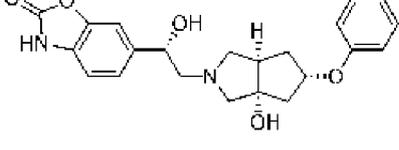
LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 447,3 [M+H]⁺; Способ I.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,49 (ушир. с, 1H), 7,34-7,28 (м, 2H), 7,16-7,14 (м, 1H), 7,01-6,97 (м, 1H), 6,91 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,37-5,25 (м, 2H), 5,03-4,94 (м, 2H), 2,91 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 2,82 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 2,75-2,57 (м, 6H), 2,56-2,47 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,16-2,09 (м, 1H), 1,63-1,50 (м, 2H).

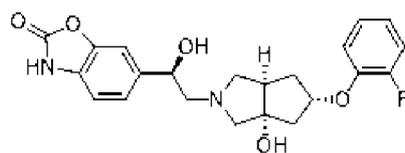
Соединение примера 38В: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,79 мин.

LCMS: Rt 0,90 мин; MS m/z 447,4 [M+H]⁺; Способ I.

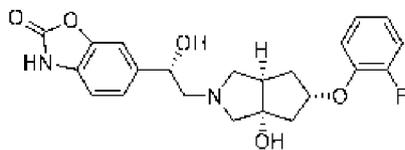
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57 (ушир. с, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,17-7,15 (м, 1H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,92 (д, *J*=8,0 Гц, 2H), 5,38-5,26 (м, 2H), 5,06-4,95 (м, 2H), 3,17 (д, *J*=9,2 Гц, 1H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,79-2,45 (м, 7H), 2,39-2,35 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,67-1,44 (м, 2H).

<p>Соединения примеров 39А и 39В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 35</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> <p>6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2(3<i>H</i>)-он</p> <p>6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)бензо[<i>d</i>]оксазол-2(3<i>H</i>)-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 39А: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,38 мин. LCMS: Rt 0,74 мин; MS m/z 397,1 [M+H]⁺; Способ J. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,28 (м, 3H), 7,17-7,15 (м, 1H), 7,05-6,96 (м, 2H), 6,91 (д, J=7,6 Гц, 2H), 5,03-4,92 (м, 1H), 4,79-4,68 (м, 1H), 3,18 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,74-2,30 (м, 8H), 2,12-2,09 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 39В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,85 мин. LCMS: Rt 0,74 мин; MS m/z 397,1 [M+H]⁺; Способ J. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,37-7,30 (м, 3H), 7,18-7,16 (м, 1H), 7,05-6,97 (м, 2H), 6,93-6,91 (м, 2H), 5,08-4,90 (м, 1H), 4,80-4,66 (м, 1H), 3,28-2,04 (м, 11H).</p>	
<p>Соединения примеров 40А и 40В</p>	

Были получены из промежуточных соединений 4 и 35



(1*R*,3*aS*,5*S*,6*aR*)-изомер



(1*S*,3*aS*,5*S*,6*aR*)-изомер

6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-он
6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3а-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-он

Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂

Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 40% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂

Соединение примера 40А: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,07 мин.

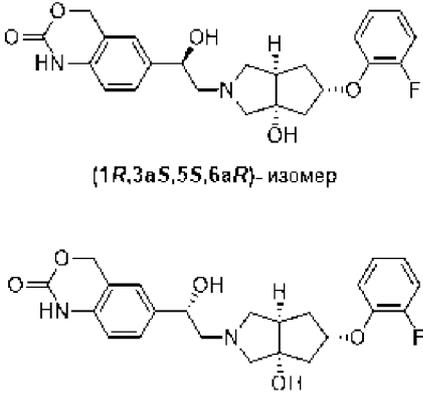
LCMS: Rt 0,76 мин; MS m/z 415,1 [M+H]⁺; Способ J.

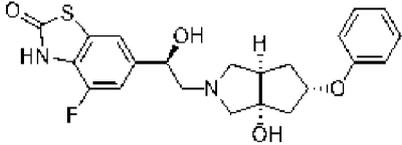
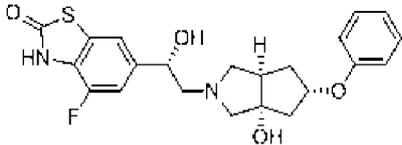
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,22 (с, 1H), 7,11-6,83 (м, 6H), 4,93 (ушир. с, 1H), 4,65 (д, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,19-3,08 (м, 1H), 2,92-2,77 (м, 2H), 2,65-2,26 (м, 7H), 2,05-1,93 (м, 1H).

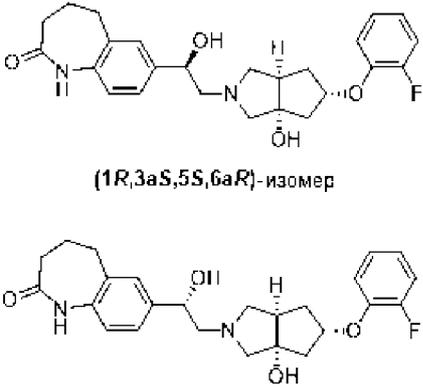
Соединение примера 40В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,38 мин.

LCMS: Rt 0,76 мин; MS m/z 415,1 [M+H]⁺; Способ J.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,21 (с, 1H), 7,11-6,83 (м, 6H), 4,94 (ушир. с, 1H), 4,64-4,61 (м, 1H), 3,05-2,19 (м, 10H), 2,09-1,98 (м, 1H).

<p>Соединения примеров 41А и 41В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)- изомер</p> <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)- изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 4 и 36</p>	<p>6-((<i>R</i>)-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-5-(2-фторфенокси)-3<i>a</i>-гидроксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p> <p>6-((<i>S</i>)-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-5-(2-фторфенокси)-3<i>a</i>-гидроксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2<i>H</i>-бензо[<i>d</i>][1,3]оксазин-2-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak AD (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 70% MeOH:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak AD-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 60% MeOH:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 41А: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,86 мин. LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 429,3 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,95 (с, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,13-6,93 (м, 4H), 6,81-6,78 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,01 (ушир. с, 1H), 4,72-4,64 (м, 1H), 3,79 (ушир. с, 1H), 3,22-3,20 (м, 1H), 2,99-2,85 (м, 2H), 2,69-2,46 (м, 5H), 2,43-2,34 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 1H), 1,60-1,53 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 41В: аналитическая хиральная SFC: Rt 1,75 мин. LCMS: Rt 0,89 мин; MS m/z 429,3 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,47 (с, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,14-6,93 (м, 4H), 6,78-6,76 (м, 1H), 5,32 (с, 2H), 5,02 (ушир. с, 1H), 4,69-4,61 (м, 1H), 3,01-2,89 (м, 2H), 2,88-2,82 (м, 1H), 2,76-2,69 (м, 1H), 2,67-2,58 (м, 3H), 2,55-2,46 (м, 2H), 2,42-2,35 (м, 1H), 2,15-2,06 (м, 1H), 1,57-1,46 (м, 2H).</p>	

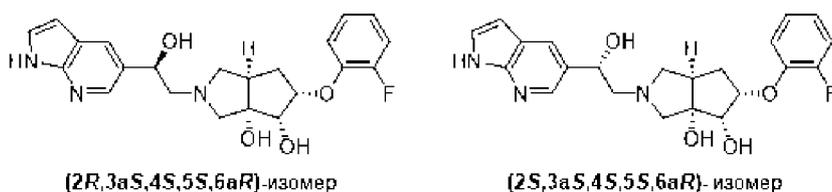
<p>Соединения примеров 42А и 42В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 2 и 28</p>	 <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> <p>4-фтор-6-((<i>R</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)бензо[<i>d</i>]тиазол-2(3<i>H</i>)-он</p> <p>4-фтор-6-((<i>S</i>)-1-гидрокси-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-3<i>a</i>-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(1<i>H</i>)-ил)этил)бензо[<i>d</i>]тиазол-2(3<i>H</i>)-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 70 г/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 50% IPA:ACN (1:1) с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 42А: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,62 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,74 мин; MS m/z 431,0 [M+H]⁺; Способ J.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,25 (м, 2H), 7,23 (с, 1H), 7,13-7,05 (м, 1H), 7,03-6,95 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 2H), 4,97 (с, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 2,93 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,83 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,79-2,47 (м, 6H), 2,40-2,31 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,61-1,52 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 42В: аналитическая хиральная SFC: Rt 0,89 мин.</p> <p>LCMS: Rt 0,74 мин; MS m/z 431,1 [M+H]⁺; Способ J.</p> <p>¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,35-7,26 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 7,11-7,05 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 6,94-6,88 (м, 2H), 4,97 (с, 1H), 4,75-4,67 (м, 1H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,96-2,88 (м, 1H), 2,69-2,33 (м, 7H), 2,12-2,05 (м, 1H), 1,64-1,55 (м, 1H).</p>	

<p>Соединения примеров 43А и 43В</p>	 <p>(1<i>R</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p> <p>(1<i>S</i>,3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-изомер</p>
<p>Были получены из промежуточных соединений 4 и 38</p>	<p>7-((<i>R</i>)-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-5-(2-фторфенокси)-3<i>a</i>-гидроксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(<i>1H</i>)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-2<i>H</i>-бензо[<i>b</i>]азепин-2-он</p> <p>7-((<i>S</i>)-2-((3<i>aS</i>,5<i>S</i>,6<i>aR</i>)-5-(2-фторфенокси)-3<i>a</i>-гидроксигексагидроциклопента[<i>c</i>]пиррол-2(<i>1H</i>)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-2<i>H</i>-бензо[<i>b</i>]азепин-2-он</p>
<p>Хиральная SFC (разделение): колонка: Daicel Chiralpak IG (250 мм×30 мм, 10 мкм), скорость потока: 80 г/мин, подвижная фаза: 60% EtOH с 0,1% NH₃•H₂O в CO₂</p> <p>Хиральная SFC (аналитическая): колонка: Chiralpak IG-3 (50×4,6 мм, 3 мкм), скорость потока: 3 мл/мин, подвижная фаза: 60% EtOH с 0,05% DEA в CO₂</p>	
<p>Соединение примера 43А: Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,01 мин. LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 441,3 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,23 (м, 2H), 7,20 (ушир. с, 1H), 7,15-7,08 (м, 2H), 7,07-7,00 (м, 1H), 7,00-6,93 (м, 2H), 5,04 (ушир. с, 1H), 4,87-4,68 (м, 1H), 3,09-2,93 (м, 2H), 2,89-2,57 (м, 8H), 2,56-2,50 (м, 1H), 2,42-2,35 (м, 3H), 2,29-2,21 (м, 3H), 1,67-1,59 (м, 1H).</p>	
<p>Соединение примера 43В: Аналитическая хиральная SFC: Rt 1,44 мин. LCMS: Rt 0,91 мин; MS m/z 441,3 [M+H]⁺; Способ I. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,23 (м, 2H), 7,15-7,02 (м, 3H), 7,01-6,93 (м, 2H), 5,03 (ушир. с, 1H), 4,76-4,67 (м, 1H), 3,27-3,24 (м, 1H), 2,97-2,92 (м, 1H), 2,86-2,79 (м, 2H), 2,77-2,62 (м, 2H), 2,61-2,47 (м, 3H), 2,44-2,34 (м, 4H), 2,29-2,22 (м, 2H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,63-1,56 (м, 1H).</p>	

Примеры 44А и 44В

(3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-2-((*R*)-2-гидрокси-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)этил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*,4(*1H*)-диол

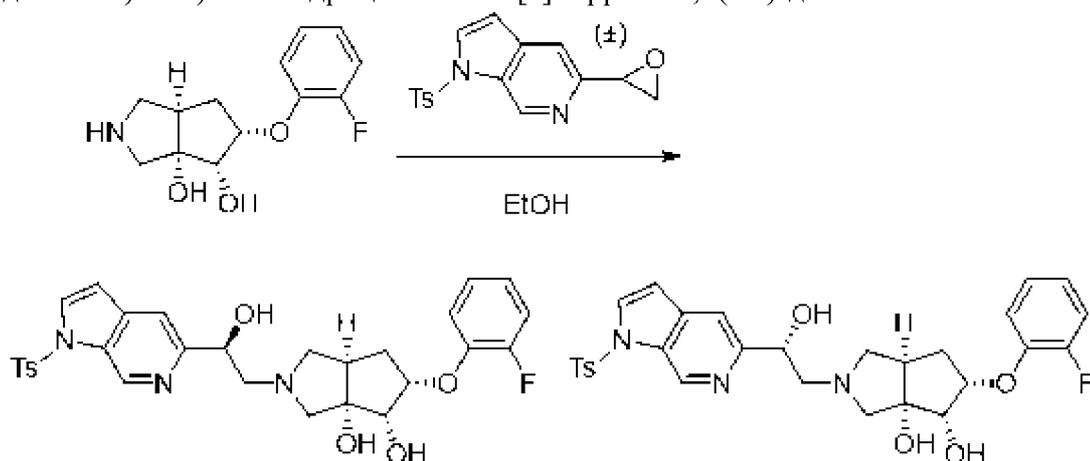
(3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-2-((*S*)-2-гидрокси-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-ил)этил)гексагидроциклопента[*c*]пиррол-3*a*,4(*1H*)-диол



Стадия 1: смесь:

(3aS,4S,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-2-((S)-2-гидрокси-2-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-5-ил)этил)гексагидроциклопента[c]пиррол-3a,4(1H)-диола

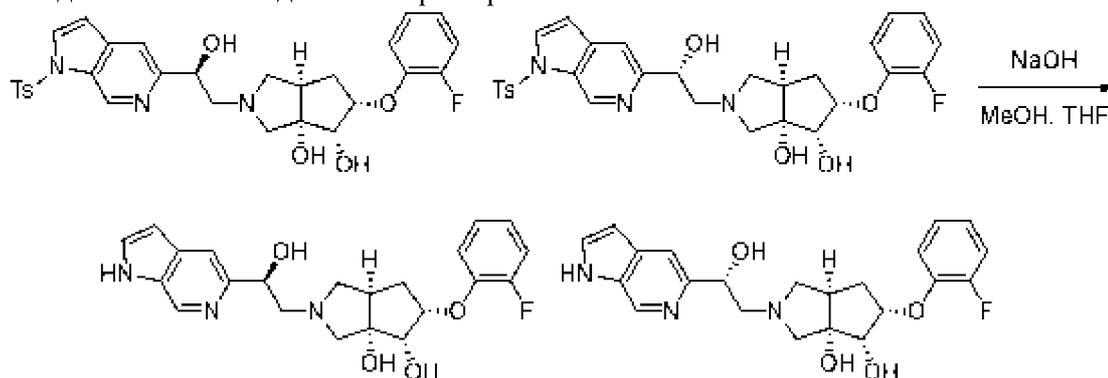
(3aS,4S,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-2-((R)-2-гидрокси-2-(1-тозил-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-5-ил)этил)гексагидроциклопента[c]пиррол-3a,4(1H)-диола



Раствор промежуточного соединения 8 (200 мг, 0,79 ммоль) и промежуточного соединения 39 (248 мг, 0,79 ммоль) в EtOH (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством FCC (5% MeOH:DCM) с получением указанных в заголовке промежуточных соединений (200 мг).

LCMS: Rt 0,45 мин; MS m/z 568,3 [M+H]⁺; Способ D.

Стадия 2: смесь соединений примеров 44A и 44B



К раствору промежуточных соединений с предыдущей стадии (200 мг, 0,35 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (1 мл) добавляли 1 Н водн. NaOH (1,05 мл, 1,05 ммоль) и его перемешивали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали, нейтрализовывали 1 Н HCl и подщелачивали насыщенным водным NaHCO₃, а затем экстрагировали DCM, сушили посредством Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством следующего способа препаративной ВЭЖХ

с получением указанных в заголовке промежуточных соединений (90 мг).

Колонка: Kinetex Evo (150 мм×21,2 мм), 5,0 мкм, поток: 18,0 мл/мин.

Подвижная фаза: 0,02% NH₄OH в воде (А), ацетонитрил (В)

LCMS: Rt 0,11 мин; MS m/z 414,3 [M+H]⁺; Способ D.

Стадия 3: хиральное разделение соединений примеров 44А и 44В

Смесь разделяли с использованием следующего способа хиральной ВЭЖХ:

колонка: Chiralpak IC (10 мм×250 мм, 5 микрон), поток: 8 мл/мин

подвижная фаза: гексан (А), EtOH:MeOH 1:1 (В), изократическая: 65:35 (А:В).

Пример 44А (хиральная ВЭЖХ, Rt 6,42 мин): 35 мг.

LCMS: Rt 0,12 мин; MS m/z 414,0 [M+H]⁺; Способ D.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,08-6,90 (м, 4H), 6,46 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,68-4,65 (м, 1H), 3,93 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,88-2,82 (м, 1H), 2,74-2,63 (м, 3H), 2,44-2,37 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 1H), 1,55-1,50 (м, 1H). 1H ниже пика растворителя.

Пример 44В (хиральная ВЭЖХ, Rt 7,75 мин): 35 мг.

LCMS: Rt 0,12 мин; MS m/z 414,2 [M+H]⁺; Способ D.

¹H-ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,36 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,08-6,90 (м, 4H), 6,46 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,68-4,65 (м, 1H), 3,93 (д, J=3,6 Гц, 1H), 3,01 (д, J=9,6 Гц, 1H), 2,88-2,82 (м, 1H), 2,74-2,63 (м, 3H), 2,44-2,37 (м, 2H), 2,27-2,20 (м, 1H), 1,55-1,50 (м, 1H). 1H ниже пика растворителя.

Биологические анализ и данные

Активность соединения по настоящему изобретению можно оценивать посредством следующих способов *in vitro* и *in vivo*.

Пример 1: Протокол анализа NR2В посредством входящего потока кальция в нейронах коры крысы

Беременных крыс Sprague Dawley на 18 сутки эмбрионального развития умерщвляли в соответствии с протоколом Институционального комитета по уходу за животными и их использованию (IACUC). После медиального разреза кожи и обнажения матки и эмбрионов плоды извлекали и помещали в холодную среду Hibernate. Мозг каждого эмбриона извлекали и кору головного мозга изолировали путем удаления среднего мозга и менингеальных оболочек. Затем рассеченную кору диссоциировали на нейроны с использованием системы диссоциации на основе папаина (Worthington Biochemical Corporation) в соответствии с протоколом изготовителя.

Диссоциированные нейроны подсчитывали и высевали в 384-луночные планшеты, покрытые поли-D-лизином (Corning® BioCoat™) с плотностью 20000 клеток/луночка в 30 мкл полной среды Neurobasal/B27. Нейроны культивировали при 37°C в течение 2 суток. В день анализа среду удаляли и клетки инкубировали с 20 мкл/луночка красителя для определения кальция (Calcium 6 Assay Kit, Molecular Devices), суспендированного в HBSS с 1,8 мМ Ca²⁺ (Ca-HBSS), в соответствии с инструкцией изготовителя.

Представляющие интерес соединения из исходного раствора 10 мМ подвергали

серийным разведениям до 3X желаемых концентраций в 1,8 мМ Са-НВSS, и 10 мкл добавляли в лунки. Соединение и нейроны инкубировали при 37°C в течение 2 часов в темноте.

На FDSS7000EX (Hamamatsu Photonics), устройстве для измерения флуоресценции, в каждую лунку добавляли 10 мкл 4X раствора лиганда, содержавшего глутамат и глицин, в 1,8 мМ Са²⁺-НВSS. Флуоресцентные сигналы получали до и после добавления лигандов в течение всего 2 минут. Данные конвертировали в соотношение пиковой флуоресценции и флуоресценции в начале измерения.

Каждую точку данных определяли в двух экземплярах. Кривые доза-эффект использовали для идентификации IC₅₀ и максимальных величин ингибирования. IC₅₀ соответствует концентрации соединения в мкМ, при которой достигается полумаксимальный эффект соединения. Максимальное ингибирование соединения выражали в качестве процента наивысшего ингибирования активности относительно контроля без соединения.

Таблица 1: Анализ входящего потока кальция через NR2B в нейронах коры крысы, ER MDCK-MDR1 и данные клиренса гепатоцитов крысы

Пример	IC ₅₀ (мкМ)	ER MDCK-MDR1	Клиренс гепатоцитов, CL (hep), крыса
1A	0,0006	3,02	29,6
1B	0,0016	2,30	49,7
2A	0,1	3,30	NT*
2B	0,063	3,54	NT
3A	5,49	7,49	NT
3B	>10	6,36	NT
3C	0,4	NT	NT
3D	0,075	NT	NT
4A	0,013	6,99	NT
4B	0,0036	7,74	15,0
4C	3,05	6,75	NT
4D	0,25	6,87	NT
5A	0,038	1,05	NT
5B	0,13	NT	NT
5C	0,00059	2,07	76,0
5D	0,00061	1,93	117,4
6A	0,52	1,01	NT
6B	1,06	NT	NT

6C	0,0038	1,07	87,0
6D	0,0024	1,29	NT
7A	0,014	2,73	NT
7B	0,0019	2,07	39,1
8A	0,0008	3,68	4,9
8B	0,00057	3,46	4,0
9A	0,0027	1,06	NT
9B	0,0041	1,40	NT
10A	0,00041	1,11	83,0
10B	0,00056	2,49	NT
11A	0,0019	1,74	NT
11B	0,0026	NT	NT
12A	0,0003	2,81	NT
12B	0,00025	NT	NT
13A	0,086	1,22	NT
13B	0,057	1,11	NT
14A	0,000011	1,51	NT
14B	0,00018	2,06	NT
15A	0,0000015	1,60	NT
15B	0,0000019	1,92	NT
16A	0,000051	0,66	NT
16B	0,00008	0,75	NT
17A	0,000013	1,11	145,0
17B	0,000049	2,06	91,0
18A	<0,0000021	1,61	NT
18B	0,000012	NT	NT
19	0,0087	NT	NT
20A	0,002	NT	NT
20B	0,00033	3,32	NT
21	0,011	1,94	57,5
22A	0,023	NT	NT
22B	0,42	NT	NT
22C	0,0014	1,43	NT
22D	0,0016	NT	NT

23A	0,033	NT	NT
23B	0,28	NT	NT
23C	0,0014	3,75	NT
23D	0,0013	3,28	NT
24A	0,016	NT	NT
24B	0,057	NT	NT
24C	0,000021	1,46	NT
24D	0,000056	2,64	NT
25A	>1,1	NT	NT
25B	0,014	NT	NT
25C	0,00024	2,74	NT
25D	0,00022	NT	NT
26A	0,25	NT	NT
26B	0,47	NT	NT
26C	0,0013	3,27	NT
26D	0,0019	2,52	
27A	>1,1	NT	NT
27B	0,29	NT	NT
27C	0,0017	1,52	NT
27D	0,0014	2,05	NT
28A	0,00083	3,32	NT
28B	0,0017	3,18	NT
29A	0,13	3,23	NT
29B	0,011	4,24	NT
30A	0,28	1,18	NT
30B	0,017	NT	NT
31A	0,01	1,63	NT
31B	0,0048	NT	NT
32A	0,96	0,83	NT
32B	0,6	NT	NT
33A	0,0049	1,87	35,0
33B	0,0036	0,91	71,0
34A	0,0027	3,81	NT
34B	0,0011	3,47	NT

35A	0,0012	1,00	NT
35B	0,0013	2,04	NT
36A	0,00049	4,04	NT
36B	0,0015	2,44	NT
37A	0,033	1,15	NT
37B	0,0065	NT	NT
38A	0,0051	1,58	NT
38B	0,0078	NT	NT
39A	0,026	NT	NT
39B	0,086	NT	NT
40A	0,0069	NT	NT
40B	0,028	NT	NT
41A	0,0003	1,86	NT
41B	0,00023	2,44	NT
42A	0,00019	0,93	40,0
42B	0,00004	0,90	91,0
43A	0,000034	2,16	NT
43B	0,0012	NT	NT
44A	0,17	6,09	NT
44B	1,19	7,34	NT

*NT= тестирование не проводилось

Пример 2. Протоколы анализа микросом и гепатоцитов.

Инкубация микросом: эксперименты проводили в 96-луночном формате с инкубацией при качании при 37°C на автоматической платформе. Тестируемые соединения в концентрации 10 мМ в DMSO разбавляли 1:5000 в 100 мМ растворе фосфата калия, pH 7,4 (KPi), содержащем кофактор (2 мМ NADPH, 4 мМ MgCl₂), до концентрации 2 мкМ. Реакцию инициировали добавлением равного объема к микросомальному белку печени крысы или человека (1 мг/мл), суспендированному в 100 мМ буфере KPi. В конкретные моменты времени реакции (0, 5, 15 и 30 минут), аликвоты реакционной смеси извлекали и реакции завершали добавлением трех объемов ацетонитрила, содержавших аналитический внутренний стандарт (0,4 мкМ глибурид). Затем образцы центрифугировали при 4000×g при 4°C в течение 10 минут, и супернатанты анализировали посредством LC/MS/MS для количественного определения остаточного тестируемого соединения. Процент остаточного тестируемого соединения относительно инкубации в момент времени ноль минут использовали для оценки константы скорости выведения *in vitro* (k_{mic}), которую затем использовали для вычисления метаболического клиренса *in vitro*.

Инкубация гепатоцитов: эксперименты проводили в 96-луночном формате с инкубацией при качании при 37°C на автоматической платформе. Тестируемые соединения в концентрации 10 мМ в DMSO разбавляли 1:5000 в растворе среды Лейбовица L15 (L-15) до концентрации 2 мкМ. Реакцию инициировали добавлением равного объема к суспендированным гепатоцитам крысы или человека в количестве 2 миллиона клеток/мл в растворе среды L-15. В конкретные моменты времени реакции (0, 10, 20, 40, 60 и 80 минут) аликвоты реакционной смеси извлекали и реакции завершали добавлением трех объемов ацетонитрила, содержавших аналитический внутренний стандарт (0,4 мкМ глибурид). Затем образцы центрифугировали при 4000×g при 4°C в течение 10 минут, и супернатанты анализировали посредством LC/MS/MS для количественного определения остаточного тестируемого соединения. Процент остаточного тестируемого соединения относительно инкубации в момент времени ноль минут использовали для оценки константы скорости выведения *in vitro* (k_{mic}), которую затем использовали для вычисления метаболического клиренса *in vitro*.

Анализ LC/MS/MS: образцы анализировали на системе высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)-тандемной масс-спектрометрии (LC/MS/MS), состоящей из автоматического пробоотборника Shimadzu 30 серии и насоса ВЭЖХ, подсоединенного к АВ Sciex API6500. Специфические параметры соединений (ион-предшественник, ион-продукт, потенциал декластеризации и энергия столкновений для мониторинга единичных реакций) получали путем автоматической настройки с использованием программного обеспечения Multiquant V3.0. Образцы загружали на колонку ACE 3 C18, 2,1 мм×30 мм, 3 мкм посредством автоматического пробоотборника Shimadzu 30 серии. Компоненты элюировали градиентом 0,1% муравьиной кислоты в воде (подвижная фаза А) и 0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле (подвижная фаза В) при скорости потока 700 мкл/мин с использованием следующего градиента: 0 мин 2% В; 0,25 мин 2% В; 1,00 мин 98% В; 1,55 мин 98% В; 1,95 мин 2% В; 2,00 мин 2% В. Концентрацию анализируемого соединения вычисляли из соотношения площадей хроматографических пиков между анализируемым соединением и внутренним стандартом (глибурид, m/z 494→169), с использованием программного обеспечения Multiquant V3.0 (Sciex, Framingham, MA).

Пример 3. Протокол анализа *hERG* Qpatch.

Этот анализ проводили способом, описанным в Skepper et al., *J. Med. Chem.* 2020, 63, 7773-7816:

Экспрессирующие *hERG* клеточные были получены непосредственно в Novartis с использованием индуцибельной плазмидной системы CHO-K1 T-Rex (Invitrogen), как описано ранее (Cao et al., *Assay Drug Dev. Technol.* 2010, 8, 766-780). Клеточные линии поддерживали в питательной смеси Хэма F12, содержащей 10% FBS, бластицидин (10 мг/мл; InvivoGen), гигромицин В (200 мг/мл; InvivoGen), зеоцин (200 мг/мл, Invitrogen) и неомицин (200 мг/мл, Invitrogen) с использованием автоматической системы для культивирования клеток SelecT (TAP Biosystems, Cambridge, U.K.). Экспрессию каналов

hERG и *hCav1.2* индуцировали тетрациклином (0,25–1 мкг/мл, Invitrogen) по меньшей мере за 24 ч до эксперимента.

Ток *hERG* регистрировали с использованием автоматических систем фиксации потенциала Qpatch (Sophion Bioscience Inc., North Brunswick, NJ) в конфигурации цельных (единичных) клеток. Экспрессирующие *hERG* клетки CHO-K1 собирали посредством Detachin (Genlantis) и хранили в модифицированной бессывороточной среде SFM-2 (Life Technologies) при комнатной температуре. Внеклеточный раствор содержал (в мМ) NaCl (145), KCl (4), MgCl₂ (1), CaCl₂ (2) и HEPES (10), pH 7,4, с NaOH. Внутриклеточный раствор содержал KCl (135), MgCl₂ (1,75), CaCl₂ (5,4), EGTA (10), K₂-АТФ (4) и HEPES (10), pH 7,2, с KOH. После достижения конфигурации целых клеток клетки держали при –90 мВ, и применяли импульс в течение 0,1 с до –50 мВ для определения тока утечки, который вычислялся из следового тока в режиме онлайн. Затем клетки подвергали деполяризации до +20 мВ в течение 4 с (предварительный импульс), после чего следовал тестовый импульс в течение 4 с до –50 мВ для выявления следового тока *hERG*. Для мониторинга изменений амплитуды тока этот протокол разности потенциалов применяли каждые 20 с. Тестируемые соединения сначала разбавляли в DMSO для шести экспериментов доза-эффект, а затем растворяли во внеклеточном растворе с использованием роботизированной системы для обработки жидкостей Freedom EVO (Tecan, Männedorf, Швейцария). Конечная концентрация DMSO в образцах составляла 0,3% об./об. Амитриптилин (Sigma) тестировали в качестве положительного контроля. Данные анализировали с использованием разработанной своими силами программы на основе MatLab (MathWorks, Natick, MA).

Пример 4. Экспериментальное определение выходящего тока с использованием протокола MDCK-MDR1

Культивирование клеток. Клетки MDCK-MDR1 культивировали при 37°C в атмосфере 5% CO₂ при относительной влажности 95% в DMEM, содержащей 10% FBS, пенициллин-стрептомицин (100 мкг/мл) и 2 мМ Ala-Gln. Клетки пассировали каждые 3–4 суток. Для целей анализа клетки высевали с плотностью приблизительно 265000 клеток/см² в 96-луночный планшет Transwell (Corning Life Sciences, Acton, MA) и культивировали в той же среде, которая описана выше, в течение периода 4 суток.

Анализ. Определение кажущейся проницаемости (P_{app}) проводили в направлении как А→В (от апикального к базальному), так и В→А (от базального к апикальному), где каждое соединение анализировали три раза. В качестве маркера целостности монослоя использовали цвителионный бестатин, соединение с плохой проницаемостью. Для начала анализа среду аспирировали и клетки и базальные камеры промывали три раза сбалансированным солевым раствором Хэнкса (HBSS), содержащим 10 мМ HEPES (pH 7,4). Тестируемые растворы соединений приготавливали в трех экземплярах в HBSS, содержащем 10 мМ HEPES (pH 7,4) и 0,02% бычий сывороточный альбумин (BSA), до конечной концентрации 10 мкМ и центрифугировали в течение 2 мин при 4000×g, а затем вносили в донорный компартмент в нулевой момент времени. Кроме того, в нулевой

момент времени раствор при 37°C без тестируемых соединений (HBSS+10 mM HEPES (pH 7,4) плюс 0,02% BSA) добавляли в приемную камеру планшета Transwell. Также проводили взятие образца донорного раствора в нулевой момент времени для дальнейшего анализа. Анализ проводили в течение 120 мин при 37°C без качания. В момент завершения анализа образца отбирали из каждого донорного компартмента и каждого акцепторного компартмента планшета Transwell. В каждый из образцов, полученных в моменты времени 0 и 120 мин, добавляли раствор внутреннего стандарта, содержащий глибурид в воде: ацетонитрил, 50:50 (об.:об.). Кривые концентрации строили с использованием Labcyte Echo в той же матрице, которая указана выше. Образцы и образцы для кривой концентрации центрифугировали в течение 10 мин при 4000×g, а затем анализировали посредством масс-спектрологии.

Масс-спектрология. Образцы для анализа загружали в кассету RapidFire C4 посредством автоматического пробоотборника RapidFire (Agilent, Santa Clara, CA). Хроматографию проводили при скорости потока 1,25 мл/мин с загрузкой 0,1% муравьиной кислоты в воде и элюированием в 0,1% муравьиной кислоте в метаноле. Масс-спектрологию проводили с использованием AB Sciex API5500 (Sciex, Frammingham, MA), оборудованного турбоисточником ионораспыления. Концентрацию анализируемого соединения вычисляли из соотношения площадей хроматографических пиков между анализируемым соединением и внутренним стандартом (глибенкламид, m/z 494→169), с использованием программного обеспечения Multiquant V3.0 (Sciex, Frammingham, MA).

Вычисления. величины P_{app} определяли как

$$P_{app} = V_A S [D_0] \times A_{120} / P_{app} = V_A S [D_0] \times A_{120} t$$

Величины процентного извлечения определяли как:

$$\% \text{извлечение} = 100 \times (A_{120} + D_{120} / D_0) \quad \% \text{извлечение} = 100 \times A_{120} + D_{120} / D_0$$

где V_A представляет собой объем акцепторного раствора (мл), S представляет собой площадь поверхности мембраны, D_0 представляет собой концентрацию донорного раствора при $t=0$, D_{120} представляет собой концентрацию донорного раствора при $t=120$, A_{120} представляет собой концентрацию акцепторного раствора при $t=120$, и t —время (секунды).

Гепатоциты используются для определения истинного клиренса соединения *in vitro*. Применение видоспецифических криоконсервированных гепатоцитов может использоваться, чтобы позволить понять межвидовые отличия. Клиренс гепатоцитов [CL(hep.)], например, у крыс, является одним из важных маркеров для оценки пероральной биодоступности у крыс. Соединения, профиль которых определялся в этом анализе, приведены в таблице 1.

Определение пригодности соединения для перорального дозирования и/или для применения в качестве терапевтического средства для ЦНС обычно проводят посредством анализа проницаемости MDCK-MDR1 для изучения их потенциала к переносу лекарственного средства, опосредуемому P-гликопротеином (P-gp). Проницаемость MDCK-MDR1 используется для прогнозирования способности к прохождению через гематоэнцефалический барьер в значениях коэффициента эффлюкса (ER). Выбранные

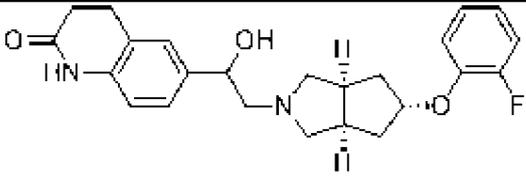
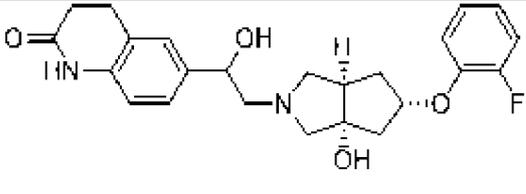
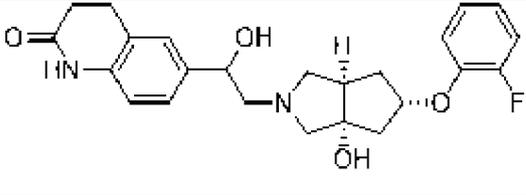
соединения, профиль которых определялся в этом анализе, приведены в таблице 1.

Таблица 2. Данные QPatch hERG.

Пример	QPatch hERG, IC50 (мкМ)
1A	10,7
1B	7,6
4B	9,2
5C	6,0
5D	5,9
6C	13,3
7B	15,2
8A	2,8
10A	2,1
14B	1,3
16A	0,4
16B	0,2
17A	0,2
18B	1,2
21	3,6
24C	1,2
28A	2,4
29B	12,5
31A	7,3
31B	3,9
33A	8,2
33B	4,9
36A	5,5
42A	2,2
42B	0,8
44B	15,7

Таблица 3. Сравнение данных ADME и QPatch hERG *in vitro* между подобранными парами, содержащими гидроксид-центр (настоящее изобретение), против дегидроксид-центра (сравнительные соединения).

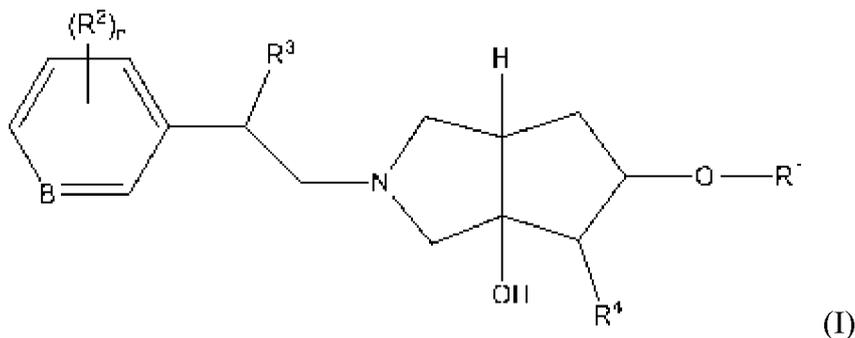
Структура	Пример

Микросомы крысы CL_{int}	Микросомы человека CL_{int}	Гепатоциты крысы CL_{int}	Гепатоциты человека CL_{int}	Qpatch <i>h</i> ERG IC_{50} (мкМ)
		Смесь двух изомеров по положению бензила		
281	38	91	24	0,5
		Пример 5C		
114	46	76	8	6,0
		Пример 5D		
303	69	117	8	5,9

Как проиллюстрировано в таблице 3, соединения по настоящему изобретению имеют улучшенные свойства по сравнению со сравнительными соединениями, лишенными центральной гидроксигруппы. Более того, как видно из таблиц 1 и 2, предпочтительные соединения по настоящему изобретению, главным образом, имеют в общем сбалансированные и желаемые профили, пригодные для перорального введения в качестве терапевтических средств для ЦНС. Они включают более низкий клиренс в гепатоцитах, который предположительно ассоциирован с более желательным фармакокинетическим профилем; хороший коэффициент эффлюкса (ER) в MDCK-MRD1, который является индикатором способности к прохождению через гематоэнцефалический барьер, и, более того, соединения по настоящему изобретению имеют меньшую активность в анализе Qpatch *h*ERG, которая предположительно ассоциирована с лучшим профилем кардиобезопасности.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{3-7} гетероциклил, фенил, нафтил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

R^2 представляет собой OH, CN, галоген, OR^6 , SH, SR^6 , C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил, NH_2 , NHR^6 , гидроксиг C_{1-6} алкил, $N(R^6)(R^{6'})$, $NHS(O)_2R^6$, или $NHCOR^6$, где R^2 не является OH, когда он находится в пара-положении;

или две группы R^2 , вместе с атомами углерода кольца, к которым они присоединены, образуют пяти-семи-членное гетероциклическое кольцо или пяти-шести-членное гетероарильное кольцо;

R^3 представляет собой H, O или OH;

R^4 представляет собой H или OH;

R^5 представляет собой галоген, OH, C_{1-6} алкил, OR^6 , CN, NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)(R^{6'})$, SH, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , SO_2NHR^6 , $SO_2N(R^6)(R^{6'})$, $CONH_2$, $CONHR^6$ или $CON(R^6)(R^{6'})$;

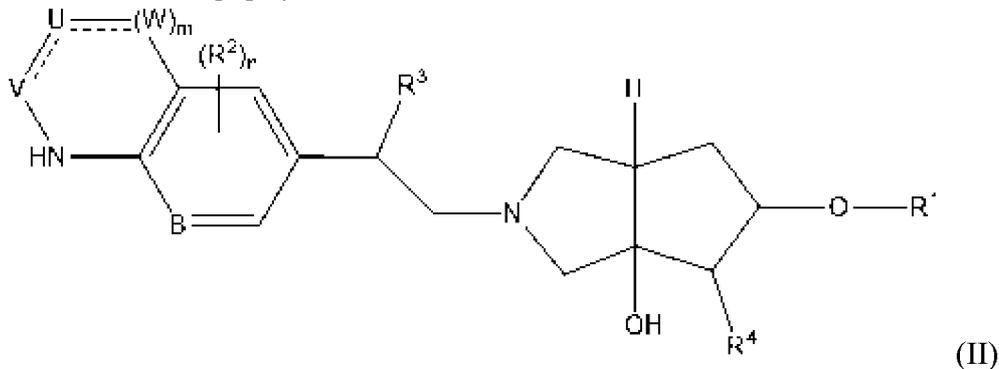
каждый R^6 и $R^{6'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, O- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила и галоген C_{1-6} алкила;

B представляет собой N или CR_x ;

каждый R_x независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или галоген; и

каждый n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение формулы II:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил, C_{3-7} гетероциклил, фенил, нафтил или гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или несколькими R^5 ;

R^2 представляет собой OH, CN, галоген, OR^6 , SH, SR^6 , C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил, NH_2 , NHR^6 , гидрокси C_{1-6} алкил, $N(R^6)(R^{6'})$, $NHS(O)_2R^6$ или $NHCOR^6$;

R^3 представляет собой H, O или OH;

R^4 представляет собой H или OH;

R^5 представляет собой галоген, OH, C_{1-6} алкил, OR^6 , CN, NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)(R^{6'})$, SH, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , SO_2NHR^6 , $SO_2N(R^6)(R^{6'})$, $CONH_2$, $CONHR^6$ или $CON(R^6)(R^{6'})$;

каждый R^6 и $R^{6'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, O- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила и галоген C_{1-6} алкила;

V представляет собой N или CR_x ;

V представляет собой карбонил, CH или N;

U представляет собой O, S, CR_x или CR_xR_x ;

каждый R_x независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или галоген;

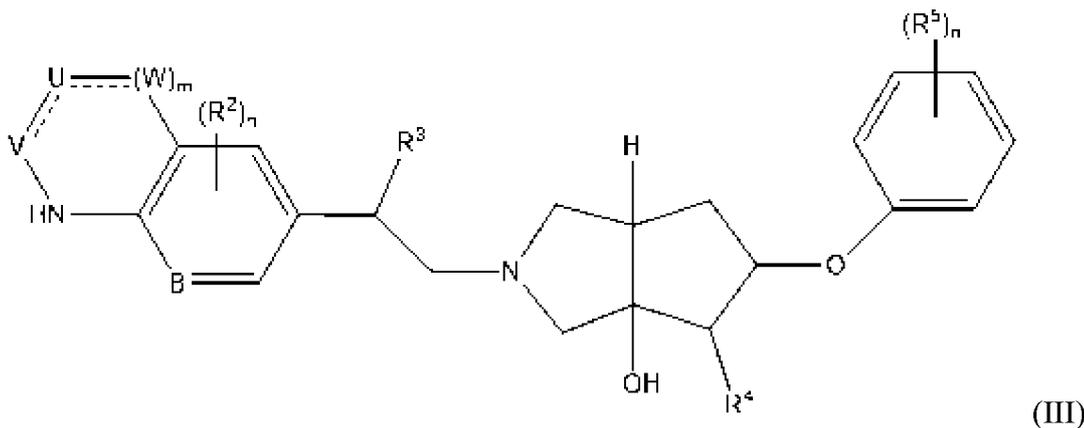
каждый W независимо представляет собой O, CH или CH_2 ;

---- представляет собой необязательную двойную связь;

m равен 0, 1 или 2; и

каждый n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

3. Соединение формулы III:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R^2 представляет собой OH, CN, галоген, OR^6 , SH, SR^6 , C_{1-6} алкил, C_{1-6} , NH_2 , NHR^6 , гидрокси C_{1-6} алкил, $N(R^6)(R^{6'})$, $NHS(O)_2R^6$ или $NHCOR^6$;

R^3 представляет собой H, O или OH;

R^4 представляет собой H или OH;

R^5 представляет собой галоген, OH, C_{1-6} алкил, OR^6 , CN, NH_2 , NHR^6 , $N(R^6)(R^{6'})$, SH, SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , SO_2NHR^6 , $SO_2N(R^6)(R^{6'})$, $CONH_2$, $CONHR^6$ или $CON(R^6)(R^{6'})$;

каждый R^6 и $R^{6'}$ независимо выбран из группы, состоящей из H, O- C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила и C_{1-6} ;

V представляет собой N или CR_x ;

V представляет собой карбонил, CH или N;

U представляет собой O, S, CR_x или CR_xR_x ;

каждый R_x независимо представляет собой H, C_{1-3} алкил или галоген;

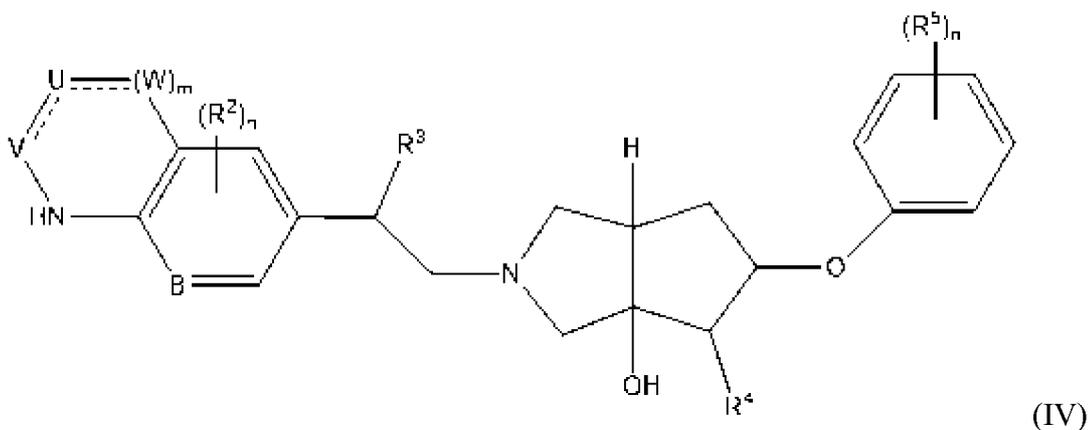
каждый W независимо представляет собой O, CH или CH_2 ;

---- представляет собой необязательную двойную связь;

m равен 0, 1 или 2; и

каждый n независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

4. Соединение формулы IV:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R² представляет собой галоген;

R³ представляет собой H или OH;

R⁴ представляет собой H или OH;

R⁵ представляет собой галоген;

B представляет собой N или CH;

V представляет собой карбонил, CH или N;

U представляет собой O, S, CR_x или CR_xR_x;

каждый R_x независимо представляет собой H, C₁₋₃-алкил или галоген;

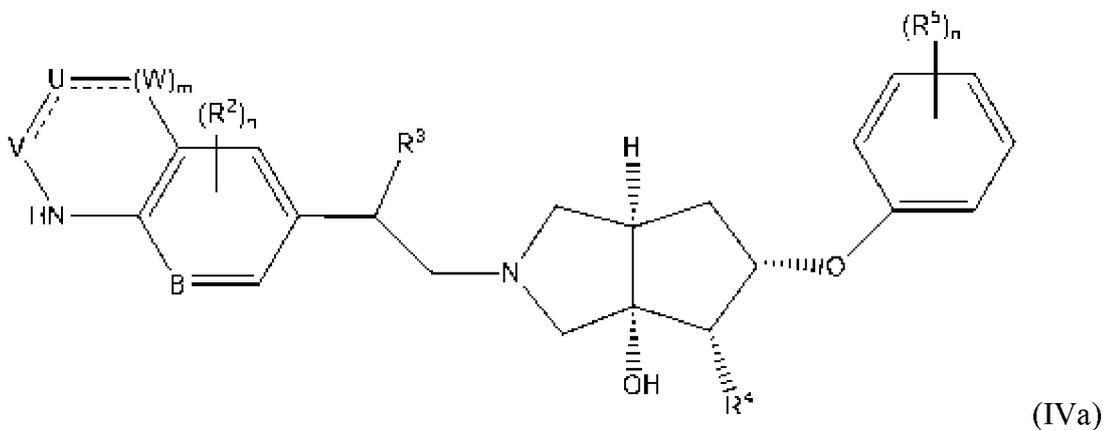
каждый W независимо представляет собой O, CH или CH₂;

---- представляет собой необязательную двойную связь;

m равен 0, 1 или 2; и

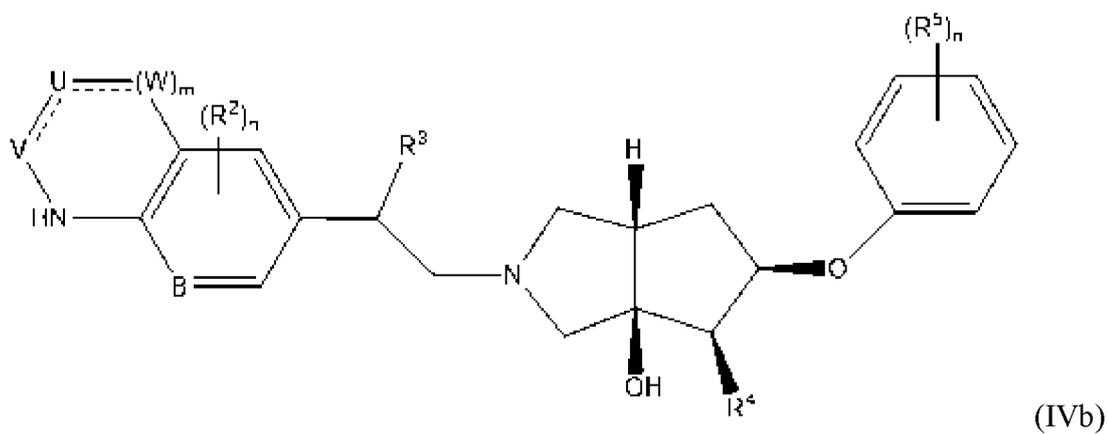
каждый n независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

5. Соединение по п.4 формулы IVa:



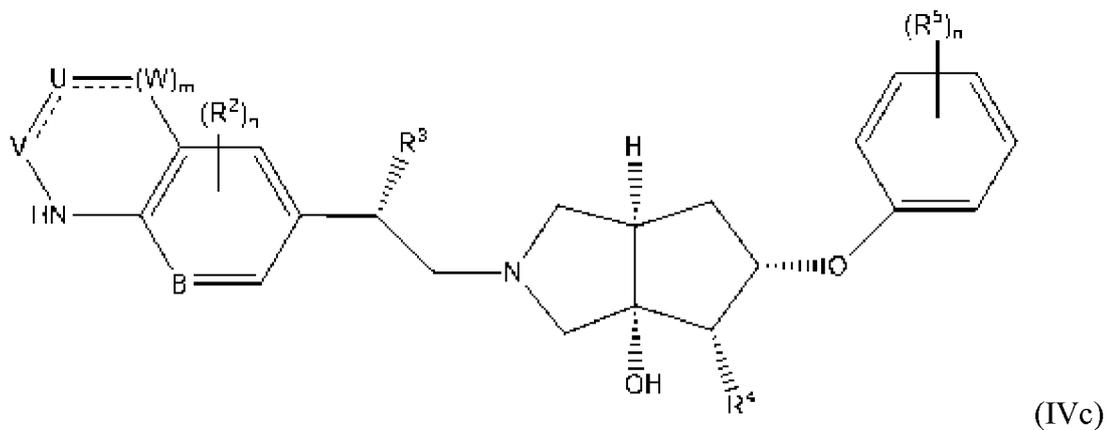
или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.4 формулы IVb:



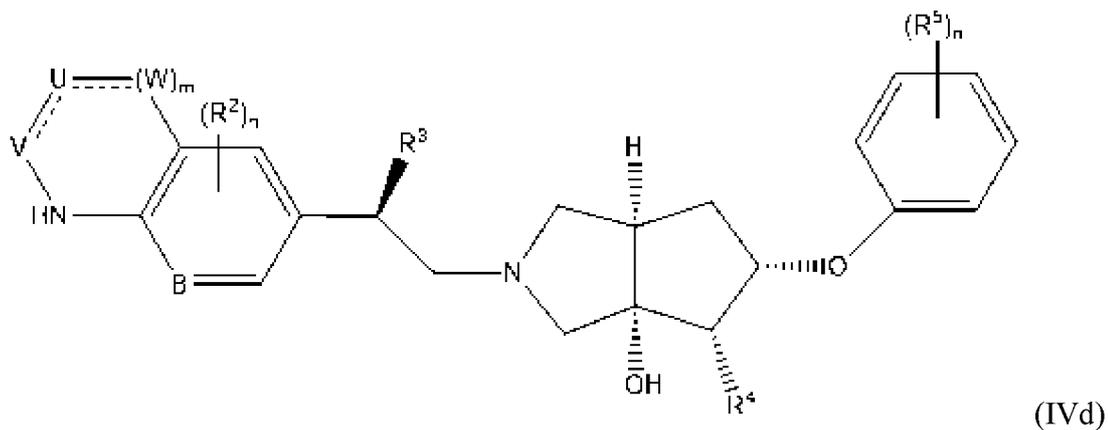
или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.4 формулы IVc:



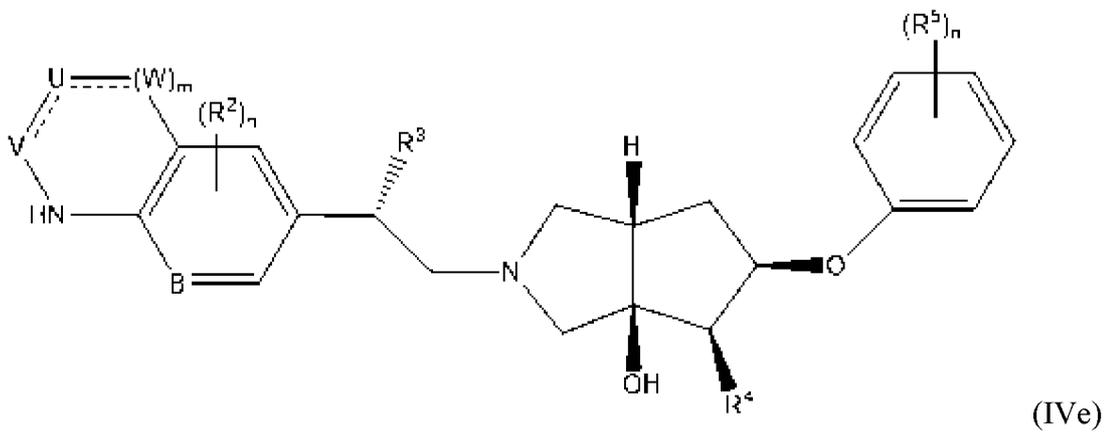
или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.4 формулы IVd:



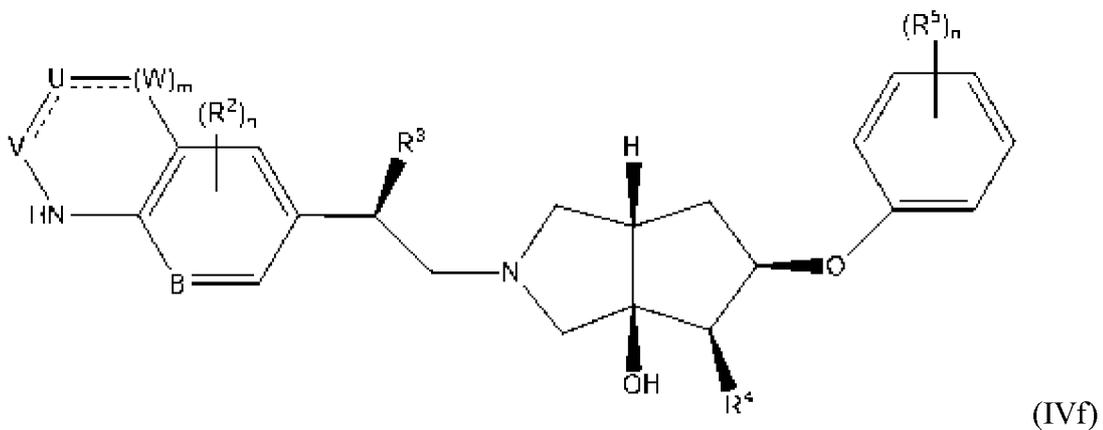
или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.4 формулы IVe:



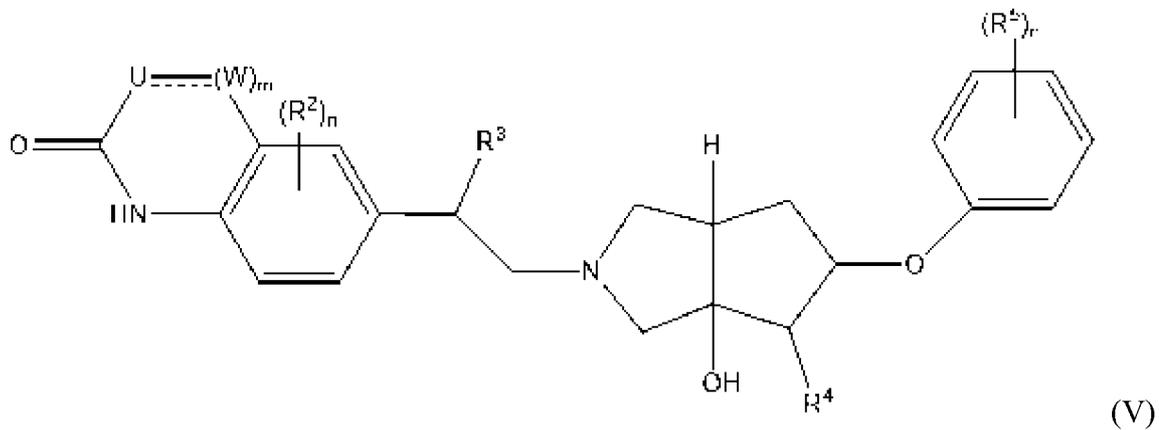
или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.4 формулы IVf:



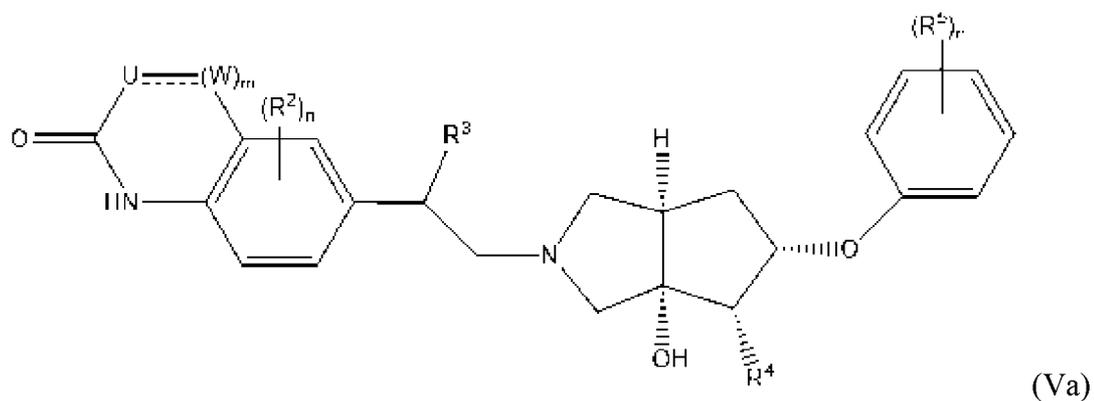
или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.4 формулы V:



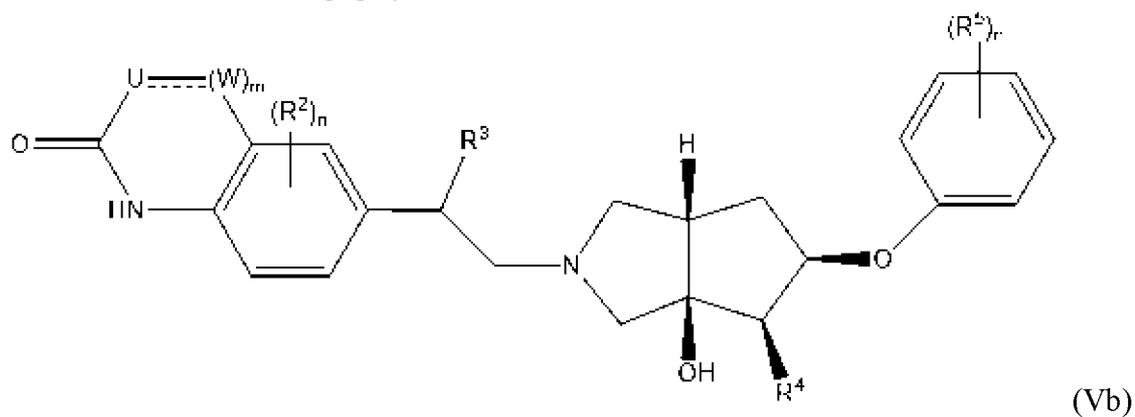
или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.4 формулы Va:



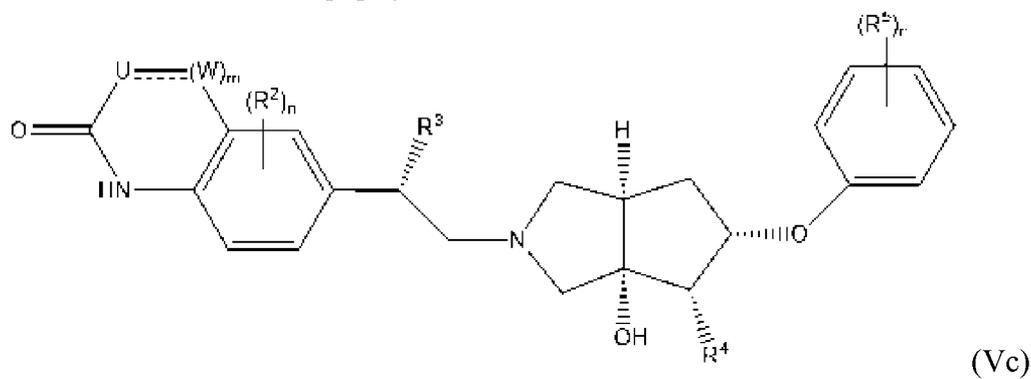
или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п.4 формулы Vb:



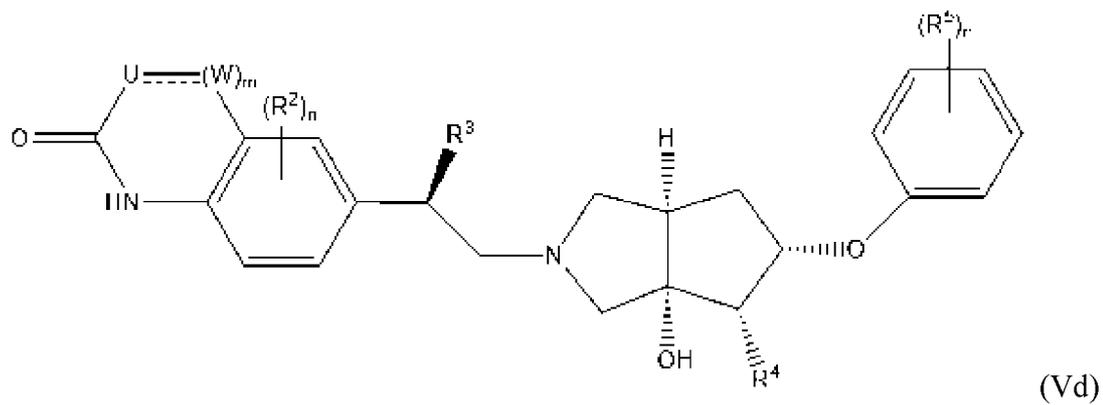
или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Соединение по п.4 формулы Vc:



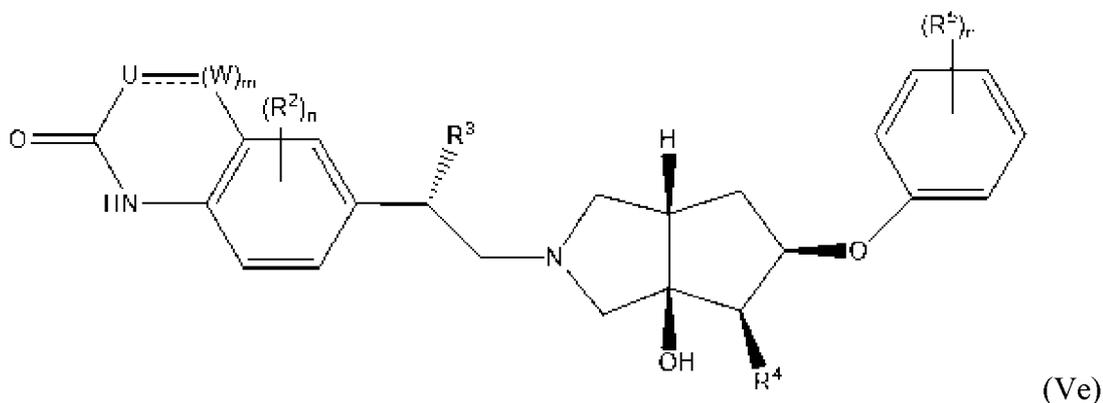
или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.4 формулы Vd:



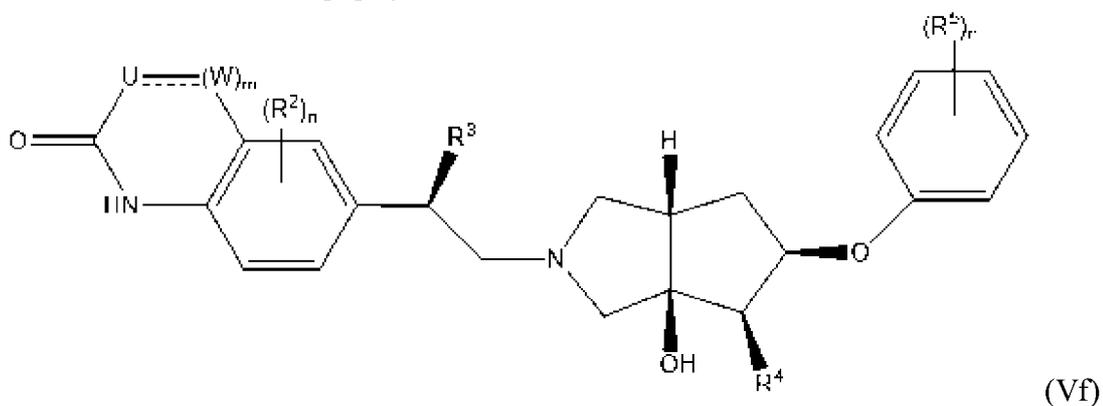
или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.4 формулы Ve:



или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.4 формулы Vf:



или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по пп.11-17, где U представляет собой CR_xR_x , W представляет собой CH_2 , или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.18, где m равен 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.18, где m равен 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

21. Соединение по пп.11-17, где U представляет собой CR_x , W представляет собой CH и m равен 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

22. Соединение по пп.11-17, где U представляет собой CR_xR_x , W представляет собой O и m равен 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по пп.11-17, где U представляет собой CR_xR_x , один W представляет собой O, один W представляет собой CH_2 и m равен 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по пп.11-17, где U представляет собой CR_xR_x и m равен 0, или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Соединение по пп.11-17, где U представляет собой O и W представляет собой CH_2 , или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Соединение по п.25, где m равен 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

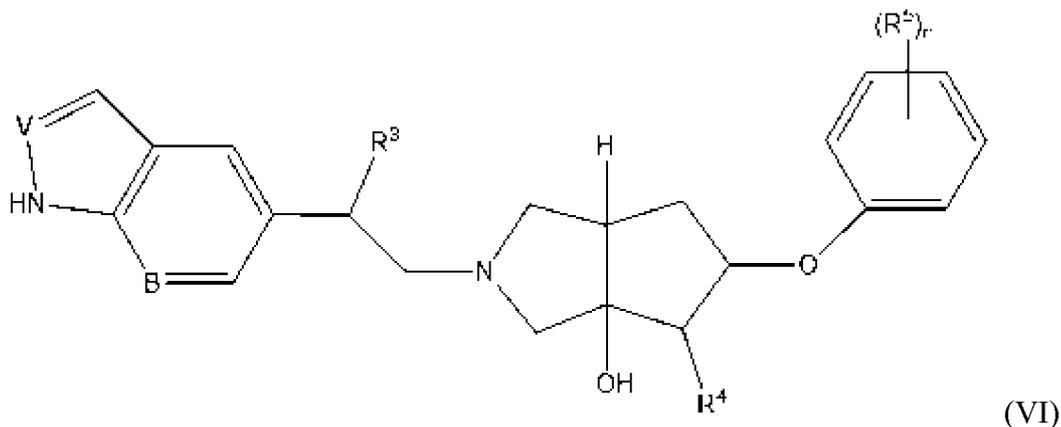
27. Соединение по п.25, где m равен 2, или его фармацевтически приемлемая соль.

28. Соединение по пп.11-17, где U представляет собой O и m равен 0, или его фармацевтически приемлемая соль.

29. Соединение по пп.11-17, где U представляет собой S, W представляет собой CH₂ и m равен 1, или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Соединение по пп.11-17, где U представляет собой S и m равен 0, или его фармацевтически приемлемая соль.

31. Соединение по п.4 формулы VI:



или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R³ представляет собой H или OH;

R⁴ представляет собой H или OH;

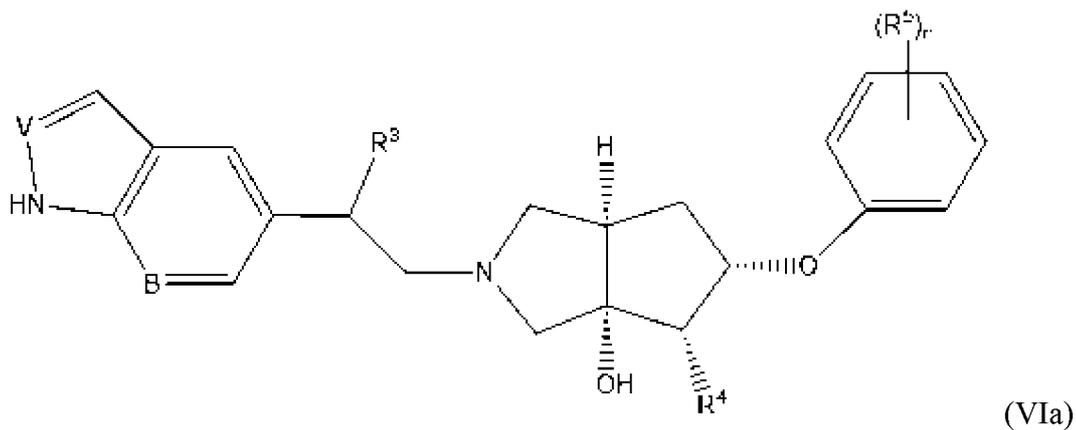
R⁵ представляет собой галоген;

V представляет собой CH или N;

B представляет собой N или CH;

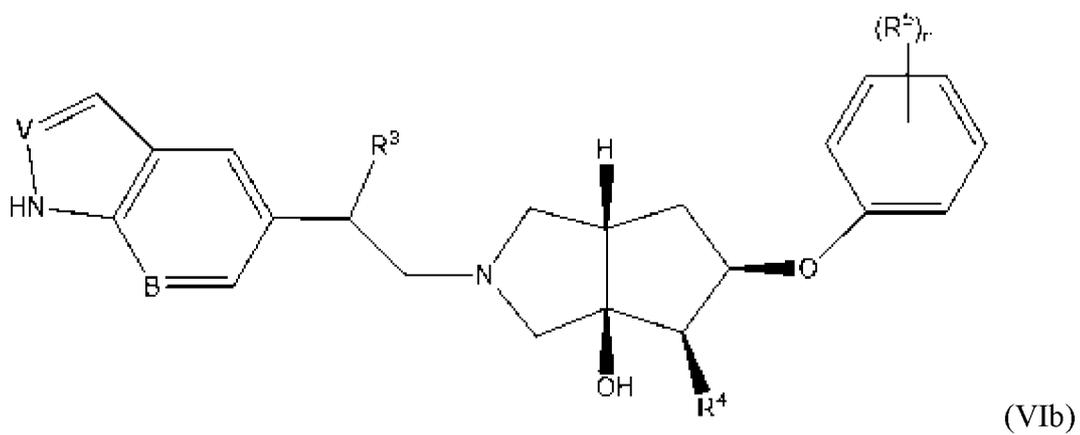
каждый p независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4.

32. Соединение по п.4 формулы VIa:



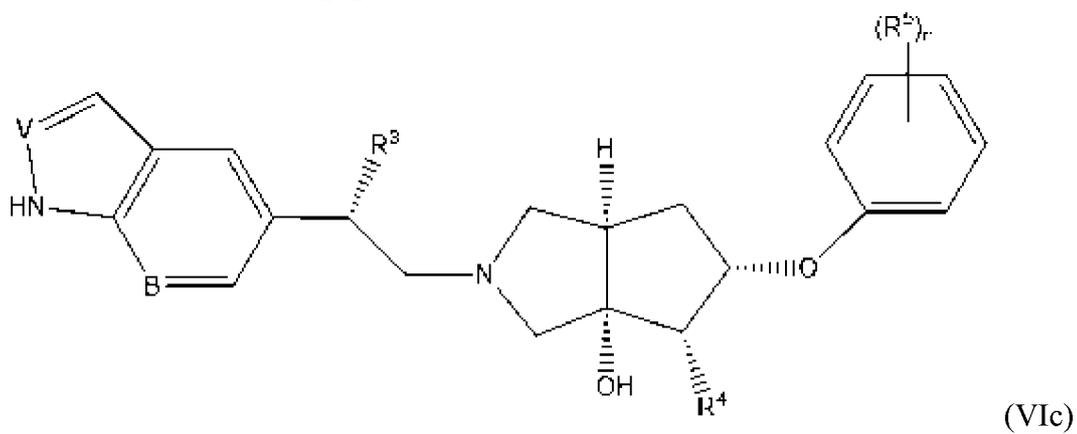
или его фармацевтически приемлемая соль.

33. Соединение по п.4 формулы VIb:



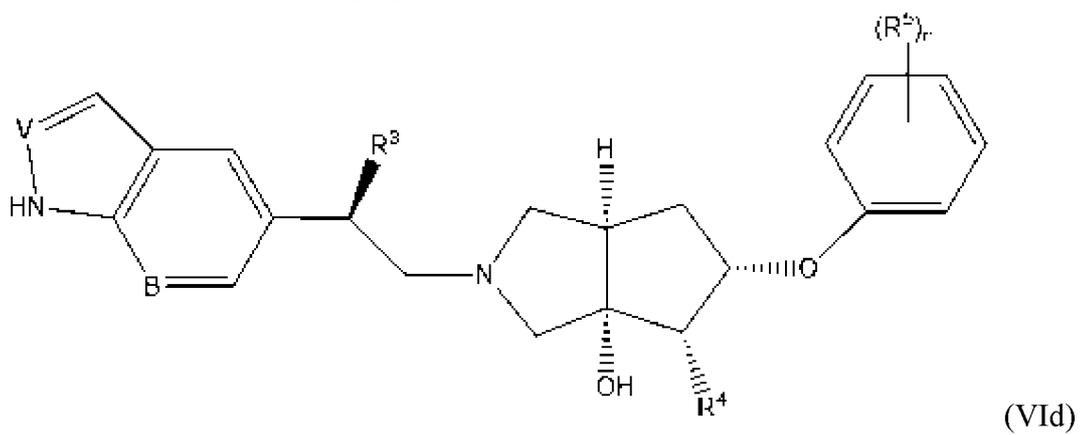
или его фармацевтически приемлемая соль.

34. Соединение по п.4 формулы VIc:



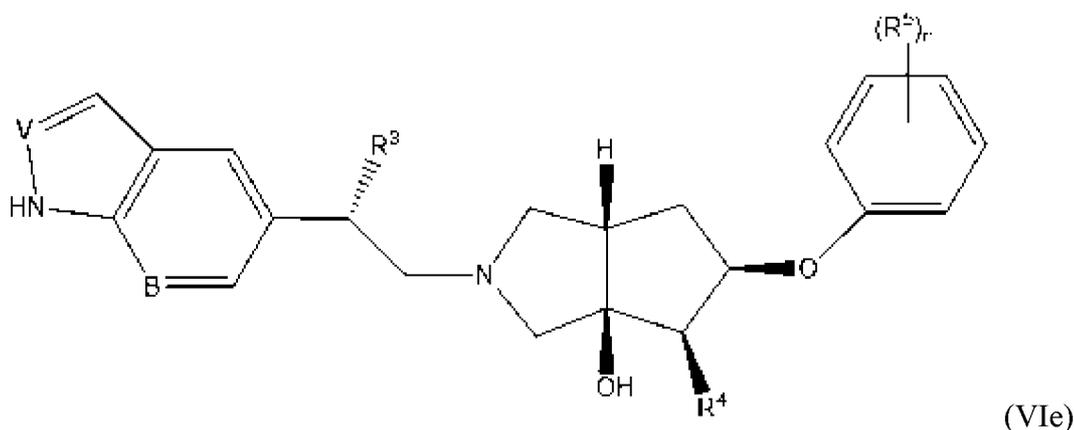
или его фармацевтически приемлемая соль.

35. Соединение по п.4 формулы VId:



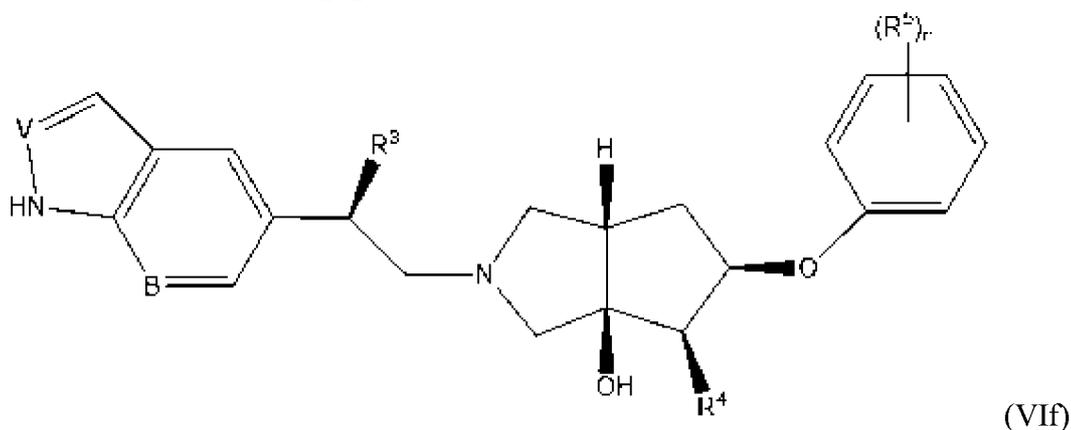
или его фармацевтически приемлемая соль.

36. Соединение по п.4 формулы IIIe:



или его фармацевтически приемлемая соль.

37. Соединение по п.4 формулы VIe:



или его фармацевтически приемлемая соль.

38. Соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) по любому из пп. 1-37, где R^2 или R^5 представляет собой F.

39. Соединение формулы (I), (II) или (III), (IV), (V) или (VI) по любому из пп. 1-37, где R^3 представляет собой H.

40. Соединение формулы (I), (II) или (III), (IV), (V) или (VI) по любому из пп. 1-37, где R^3 представляет собой OH.

41. Соединение формулы (I), (II) или (III), (IV), (V) или (VI) по любому из пп. 1-37, где R^4 представляет собой H.

42. Соединение формулы (I), (II) или (III), (IV), (V) или (VI) по любому из пп. 1-37, где R^4 представляет собой OH.

43. Соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) по любому из пп. 1-37, где R^2 представляет собой CN, галоген, OR^6 , SH, SR^6 , C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил или гидроксис C_{1-6} алкил.

44. Соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) по любому из пп. 1-37, где R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил, галоген C_{1-6} алкил или гидроксис C_{1-6} алкил.

45. Соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) по любому из пп. 1-37, где R^2 представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или галоген C_{1-6} алкил.

46. Соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) по любому из пп. 1-37, где

R⁵ представляет собой галоген, OH, C₁₋₆ алкил, OR⁶, CN, SH или SR⁶.

47. Соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V) или (VI) по любому из пп. 1-37, где R⁵ представляет собой галоген, OH, C₁₋₆ алкил или OR⁶.

48. Соединение формулы (I), (II), (III), (IV), (V), или (VI) по любому из пп. 1-37, где R⁵ представляет собой галоген, OH или C₁₋₆ алкил.

49. Соединение, которое представляет собой:

6-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

5-((R)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)индолин-2-он;

5-((S)-1-гидрокси-2-((3aS,5S,6aR)-3a-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)этил)индолин-2-он;

5-((R)-2-((3aS,4S,5S,6aR)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он;

5-((S)-2-((3aS,4S,5S,6aR)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он;

5-((R)-2-((3aR,4R,5R,6aS)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он;

5-((S)-2-((3aR,4R,5R,6aS)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)индолин-2-он;

6-((R)-2-((3aS,4S,5S,6aR)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aS,4S,5S,6aR)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((R)-2-((3aR,4R,5R,6aS)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aR,4R,5R,6aS)-3a,4-дигидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((R)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((S)-2-((3aS,5S,6aR)-5-(2-фторфенокси)-3a-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1H)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1H)-он;

6-((*R*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

8-фтор-6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

8-фтор-6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

8-фтор-6-((*R*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

8-фтор-6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

7-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-
бензо[*b*]азепин-2-он;

7-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-
бензо[*b*]азепин-2-он;

6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)хинолин-2(1*H*)-он;

6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)хинолин-2(1*H*)-он;

5-фтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;

5-фтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;

7-фтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;

7-фтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;

6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-

феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,3-диметил-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;

7-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-4,5-дигидробензо[*d*][1,3]оксазепин-2(1*H*)-он;

7-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-4,5-дигидробензо[*d*][1,3]оксазепин-2(1*H*)-он;

5-фтор-7-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-он;

5-фтор-7-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-он;

6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он;

6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он;

6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он;

6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он;

8-фтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он;

8-фтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-бензо[*d*][1,3]тиазин-2-он;

6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)бензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-он;

6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)бензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-он;

6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-он;

6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-

гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-он;

смесь следующих:

(*S*)-3,8-дифтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;
 (*S*)-3,8-дифтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;
 (*R*)-3,8-дифтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;
 (*R*)-3,8-дифтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;
 3,8-дифтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)хинолин-2(1*H*)-он;
 3,8-дифтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)хинолин-2(1*H*)-он;
 (3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,4-дифторфеноксид)-2-((*R*)-2-гидрокси-2-(1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3*a*(1*H*)-ол;
 (3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,4-дифторфеноксид)-2-((*S*)-2-гидрокси-2-(1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3*a*(1*H*)-ол;
 (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,4-дифторфеноксид)-2-((*R*)-2-гидрокси-2-(1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3*a*(1*H*)-ол;
 (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,4-дифторфеноксид)-2-((*R*)-2-гидрокси-2-(1*H*-индазол-5-ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3*a*(1*H*)-ол;
 6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(4-фторфеноксид)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;
 6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(4-фторфеноксид)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;
 6-((*R*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(4-фторфеноксид)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;
 6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(4-фторфеноксид)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;
 6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(3-фторфеноксид)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;
 6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(3-фторфеноксид)-3*a*-гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-

6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,5-дифторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,6-дифторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2,6-дифторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

6-((*R*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,6-дифторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

6-((*S*)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2,6-дифторфенокси)-3*a*-
гидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидрохинолин-
2(1*H*)-он;

6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-
бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он;

6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,4-дигидро-2*H*-
бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он;

8-фтор-6-((*R*)-2-((3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*,4-
дигидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-
дигидрохинолин-2(1*H*)-он;

8-фтор-6-((*S*)-2-((3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*,4-
дигидроксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-3,4-
дигидрохинолин-2(1*H*)-он;

9-фтор-7-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-
бензо[*b*]азепин-2-он;

9-фтор-7-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,3,4,5-тетрагидро-2*H*-
бензо[*b*]азепин-2-он;

8-фтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;

8-фтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-3,4-дигидрохинолин-2(1*H*)-он;

9-фтор-7-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
феноксигексагидроциклопента[*c*]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)-1,5-
дигидробензо[*e*][1,4]оксазепин-2(3*H*)-он;

феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-он;
 6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-он;
 6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[*d*]оксазол-
 2(3*H*)-он;
 6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)бензо[*d*]оксазол-
 2(3*H*)-он;
 6-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2*H*-
 бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он;
 6-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,4-дигидро-2*H*-
 бензо[*d*][1,3]оксазин-2-он;
 4-фтор-6-((*R*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)бензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-он;
 4-фтор-6-((*S*)-1-гидрокси-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-3*a*-гидрокси-5-
 феноксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)этил)бензо[*d*]тиазол-2(3*H*)-он;
 7-((*R*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-
 2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он;
 7-((*S*)-2-((3*aS*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-3*a*-
 гидроксигексагидроциклопента[с]пиррол-2(1*H*)-ил)-1-гидроксиэтил)-1,3,4,5-тетрагидро-
 2*H*-бензо[*b*]азепин-2-он;
 (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-2-((*R*)-2-гидрокси-2-(1*H*-пирроло[2,3-
b]пиридин-5-ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3*a*,4(1*H*)-диол; и
 (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-(2-фторфенокси)-2-((*S*)-2-гидрокси-2-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-
 5-ил)этил)гексагидроциклопента[с]пиррол-3*a*,4(1*H*)-диол, или их фармацевтически
 приемлемые соли.

50. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемую соль.

51. Способ лечения болезни Паркинсона, болезни Гентингтона, синдрома Ретта, бокового амиотрофического склероза, рассеянного склероза, судорожных нарушений, аутизма, расстройств аутистического спектра, синдрома ломкой X-хромосомы, туберозного склероза, синдрома Дауна, боли, мигрени, звона в ушах, биполярного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства, тревожного расстройства, посттравматического стрессового расстройства (PTSD), расстройства, связанного с употреблением кокаина, большого депрессивного расстройства, рефрактерной или резистентной к лечению депрессии или суицидальности, включающий введение терапевтически эффективного

количества соединения по любому из пп. 1-49 или его фармацевтически приемлемой соли или композиции по п.50 пациенту, нуждающемуся в лечении от них.