

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 038627

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента  
2021.09.24

(21) Номер заявки  
201990818

(22) Дата подачи заявки  
2017.09.25

(51) Int. Cl. C07D 491/04 (2006.01)  
C07D 491/18 (2006.01)  
A61K 31/436 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ХРОМАНА, ИЗОХРОМАНА И ДИГИДРОИЗОБЕНЗОФУРАНА В КАЧЕСТВЕ НЕГАТИВНЫХ АЛЛОСТЕРИЧЕСКИХ МОДУЛЯТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ mGluR2, ИХ КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 62/400,150

(32) 2016.09.27

(33) US

(43) 2019.08.30

(86) PCT/US2017/053155

(87) WO 2018/063955 2018.04.05

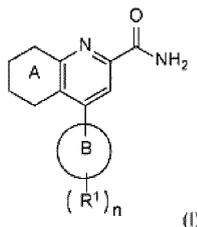
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)

(72) Изобретатель:  
Себхат Иясу К., Арасаппан Ашок,  
Хойт Скотт Б., Вилкенинг Роберт Р.,  
Демонг Дуэйн (US)

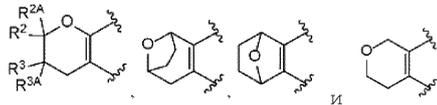
(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2016029454  
ANDREW S. FELTS ET AL.: "Design of 4-Oxo-1-aryl-1,4-dihydroquinoline-3-carbox amides as Selective Negative Allosteric Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype 2", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 58, no. 22, 25 November 2015 (2015-11-25), pages 9027-9040, XP055310834, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b01371, tables

(57) Изобретение относится к некоторым замещенным соединениям хромана, изохромана и дигидроизобензофурана формулы (I)



или их фармацевтически приемлемым солям, где кольцо А представляет собой фрагмент, выбранный из



а кольцо В, n, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2A</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>3A</sup> являются такими, как определено в настоящем документе. Соединения по изобретению применяются в качестве ингибиторов mGluR2 или негативных аллостерических модуляторов mGluR2 (NAM) и могут применяться в способах лечения у пациента заболеваний или расстройств, в которые вовлечен рецептор mGluR2-NAM, таких как болезнь Альцгеймера, когнитивное нарушение, легкая форма когнитивного нарушения, шизофрения и другие расстройства настроения, болевые расстройства и расстройства сна, путем введения пациенту терапевтически эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль (необязательно в комбинации с одним или несколькими дополнительными активными ингредиентами) и фармацевтически приемлемый носитель, а также к применению соединений и фармацевтических композиций по изобретению в лечении таких заболеваний.

B1

038627

038627

B1

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к некоторым производным хромана, изохромана и дигидроизо-бензофурана, их солям, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в терапии организма человека. Было обнаружено, что соединения по изобретению модулируют метаботропный глутаматный рецептор 2 (mGluR2) и, соответственно, ожидается, что они будут применяться в лечении болезни Альцгеймера и других заболеваний, опосредованных рецептором mGluR2.

### Уровень техники

Известно, что метаботропные глутаматные рецепторы содержат один или несколько аллостерических участков, которые могут изменять сродство, с которым глутамат и другие лиганды mGluR связываются с первичными участками связывания или ортостерическими участками. Поскольку ортостерический участок связывания является высококонсервативным для всех известных метаботропных глутаматных рецепторов, функциональная селективность может быть наилучшим образом достигнута посредством аллостерического взаимодействия с рецептором.

Модуляция метаботропного рецептора глутамата 2 (mGluR2), который преобладает на пресинаптических нервных окончаниях в коре головного мозга и гиппокампе и регулирует высвобождение глутамата - основного возбуждающего нейротрансмиттера головного мозга в ключевых нервных синапсах, играет важную роль в процессе познания. Полагают, что нейродегенеративные заболевания и нарушения, оказывающие влияние на когнитивные функции, находятся под влиянием передачи сигналов глутамата. К таким нейродегенеративным заболеваниям и нарушениям, оказывающим влияние на когнитивные функции, относятся (но ими не ограничиваясь) различные формы деменции, включая деменцию альцгеймеровского типа (болезнь Альцгеймера), включая легкую, умеренную и тяжелую формы болезни Альцгеймера, легкую форму когнитивного нарушения и т.д. Такие заболевания и расстройства могут приводить к проявлениям или идентифицироваться проявлениями, такими как прогрессирующее ухудшение памяти, потеря языковых и зрительно-пространственных навыков, расстройства поведения и т.д. Потенциал ингибирования mGluR2 для улучшения когнитивных функций был генетически и фармакологически продемонстрирован в преклинических состояниях. (Higgins et al. [2004], *Neuropharmacology*, 46, 907-917). Кроме того, ингибирование mGluR2/3 с помощью негативного аллостерического модулятора демонстрирует прекогнитивные эффекты у нечеловекообразных приматов (Goeldner et al., [2013], *Neuropharmacology*, 64, 337-346). Аналогичным образом, ожидается, что ингибирование mGluR2 с помощью негативных аллостерических модуляторов улучшит когнитивные функции и излечит обратимую деменцию, ассоциированную с другими расстройствами, такими как шизофрения (Marek [2010], *Eur. J. Pharmacol.* 639, 81-90) и общее легкое когнитивное нарушение, поскольку было показано, что усиление нисходящей глутаматергической сигнализации клинически улучшает когнитивные функции (Lynch et al. [1991], *Exp. Neurol.* 145, 89-92). В силу вышеизложенного полагают, что ингибиторы mGluR2 используются для улучшения когнитивных функций, ассоциированных с различными формами деменции, включая болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, связанные с шизофренией, и другие заболевания и расстройства. Были поданы заявки, описывающие ингибиторы mGluR2/3 для этих (и других) показаний (Celanire et al. [2015], *Expert. Opin. Ther. Patents*, 25, 69-90).

Учитывая способность пресинаптического mGluR2 модулировать высвобождение глутамата, фармакологическое ингибирование mGluR2 с помощью негативных аллостерических модуляторов обладает способностью усиливать глутаматную активацию сигнального пути для ослабления других нарушений, связанных с глутаматной активацией сигнального пути. К ним относятся расстройства настроения, включая большое депрессивное расстройство (MDD), депрессия, ассоциированная с биполярным расстройством, и тревожное расстройство. Ингибирование mGluR2 и mGluR3 ортостерическими антагонистами продемонстрировало эффективность на моделях депрессии у грызунов (Chaki et al. [2004], *Neuropharmacology*, 46, 457-67), а также негативных аллостерических модуляторов (Campo et al. [2011], *J. Neurogenet.*, 25, 152-66). Антагонисты mGluR2 и mGluR3 также продемонстрировали эффективность в моделях тревожного расстройства у грызунов (Shimazaki et al. [2004], *Eur. J. Pharmacol.* 501, 121-5; Iijima et al. [2007], *Psychopharmacology (Berl)*, 190, 233-9), что привело к подаче заявок, относящихся к ингибиторам mGluR2/3 для этих (и других) показаний (Celanire et al. [2015], *Expert. Opin. Ther. Patents*, 25, 69-90).

Предполагается, что ингибирование рецепторов mGluR2 с помощью негативных аллостерических модуляторов также модулирует сон и пробуждение, а также циркадный ритм циклов бодрствование/сон. Активация mGluR2 с позитивным аллостерическим модулятором обеспечивает глубокий сон у крыс и клинически у здоровых добровольцев-людей (Ahnaou et al. [2016], *Neuropharmacology*, 103, 290-305), соответственно ожидается, что ингибирование негативным аллостерическим модулятором будет способствовать совпадению пробуждения с улучшенными когнитивными функциями. Глутаматная активация сигнальных путей, модулированных mGluR группы II (mGluR2, mGluR3), также участвует в циркадном ритме циклов бодрствование/сон, соответственно можно ожидать, что ингибирование mGluR2 улучшит координацию активности с циклами окружающей среды свет/темнота. Генетическая утрата mGluR2 и mGluR3, а также фармакологическое ингибирование с помощью негативных аллостерических модуляторов этих рецепторов приводят к усилению ответов на сигналы светового захвата (Pritchett et al. [2015],

PLoS One, 10, e0125523).

Также ожидается, что ингибирование mGluR2 с помощью соединений, отрицательных аллостерических модуляторов, модулирует болевые ощущения и ответы на боль. Глутаматная активация сигнальных путей обеспечивает передачу как информации о боли, так и периферический и центральный механизмы болевой гиперчувствительности, соответственно модуляция этой передачи сигналов посредством ингибирования mGluR2 может влиять на ноцицепцию, а также на основное восприятие болевой памяти (Chiechio [2016], Adv. Pharmacol. 75, 63-89).

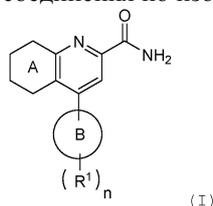
Некоторые замещенные хинолинкарбоксамиды, хинолинкарбонитрилы, тетрагидронафтиридины и т.д. известны в данной области техники в качестве ингибиторов mGluR2 или других применений. См., например, WO 2016/032921, WO 2013/066736, заявку на патент США № 2008/0188521, WO 2007/038865, WO 1996/13500, каждая из которых описывает соединения в качестве ингибиторов лейкотриена, и заявку на патент Канады № 2169231, описывающую соединения в качестве ингибиторов лейкотриена и SRS-A. В данной области техники остается потребность в новых соединениях, которые эффективны в качестве неконкурентных модуляторов mGluR2 и/или mGluR2-негативных аллостерических модуляторов (NAM).

### Сущность изобретения

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к получению новых замещенных производных хромана, изохромана и дигидроизобензофурана, которые обобщенно или по отдельности обозначаются в настоящем документе как "соединение(соединения) по изобретению". Соединения по изобретению, описанные ниже, являются неконкурентными негативными аллостерическими модуляторами метаботропного рецептора глутамата 2 (mGluR2 NAM) и могут применяться в лечении заболеваний или расстройств, при которых применяется ингибирование рецептора mGluR2. Такие заболевания или расстройства включают, но не ими ограничиваются, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, шизофрению и другие расстройства настроения, болевые расстройства и расстройства сна. В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемого носителя, и в еще одном варианте осуществления к применению соединений и фармацевтических композиций по изобретению для лечения таких заболеваний или расстройств. В других вариантах осуществления настоящее изобретение также относится к комбинации, содержащей соединение по изобретению и один, два, три или более других терапевтических средств, а также к применению указанной комбинации для лечения заболеваний или расстройств, описанных в настоящем документе. Эти и другие варианты осуществления подробно описаны ниже.

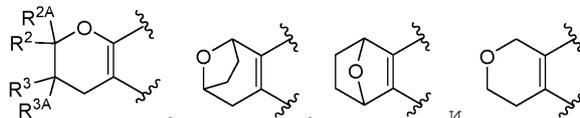
### Подробное описание изобретения

В одном из вариантов осуществления соединения по изобретению имеют структурную формулу (I)



или их стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного стереоизомера,

где кольцо А представляет собой фрагмент, выбранный из:



где  $R^2$  выбран из H, циклопропила,  $-(C_1-C_4)$ алкила,  $-(C_1-C_4)$ алкил-OH,  $-(C_1-C_4)$ алкил-OCH<sub>3</sub>,  $-(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $-(C_1-C_4)$ алкил-O- $(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $-CH_2-O-(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $-CH(CH_3)-O-(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $-CH_2-NH-(C_1-C_4)$ галогеналкила и  $-CH_2-N(CH_3)-(C_1-C_4)$ галогеналкила;

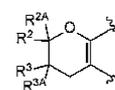
$R^{2A}$  выбран из H и метила;

$R^3$  выбран из H и метила;

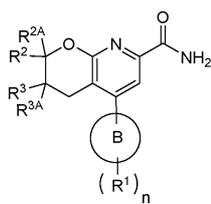
$R^{3A}$  выбран из H и метила;

кольцо В представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из фенила и гетероарила; n равно 1 или 2;

каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-(C_1-C_6)$ алкила и  $-(C_1-C_6)$ галогеналкила.



В вариантах осуществления, где кольцо А представляет собой фрагмент , формула (I) принимает форму формулы (IA)



(IA),

где кольцо В, n и каждый R<sup>1</sup> имеют значения, определенные в формуле (I).

В одном из вариантов осуществления в формуле (IA):

R<sup>2</sup> выбран из H, циклопропила, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>2A</sup> выбран из H и метила;

R<sup>3</sup> выбран из H и метила;

R<sup>3A</sup> выбран из H и метила;

кольцо В, n и каждый R<sup>1</sup> являются такими, как определено в формуле (I).

В другом варианте осуществления в формуле (IA):

R<sup>2</sup> выбран из H, циклопропила, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>2A</sup> выбран из H и метила;

R<sup>3</sup> выбран из H и метила;

R<sup>3A</sup> представляет собой H;

кольцо В, n и каждый R<sup>1</sup> являются такими, как определено в формуле (I).

В другом варианте осуществления в формуле (IA):

R<sup>2</sup> и R<sup>2A</sup>, оба, представляют собой метил;

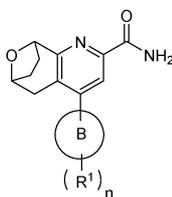
R<sup>3</sup> и R<sup>3A</sup>, оба, представляют собой H;

и кольцо В, n и каждый R<sup>1</sup> являются такими, как определено в формуле (I).



, формула (I)

В вариантах осуществления, где кольцо А представляет собой фрагмент принимает форму формулы (IB)



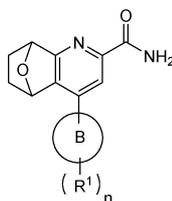
(IB),

где кольцо В, n и каждый R<sup>1</sup> имеют значения, определенные в формуле (I).



, формула (I) при-

нимает форму формулы (IC)



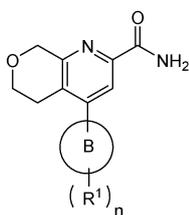
(IC),

где кольцо В, n и каждый R<sup>1</sup> имеют значения, определенные в формуле (I).



, формула (I)

В вариантах осуществления, где кольцо А представляет собой фрагмент принимает форму формулы (ID)



(ID),

где кольцо В, n и каждый R<sup>1</sup> имеют значения, определенные в формуле (I).

Следующие альтернативные варианты осуществления кольца В, n и R<sup>1</sup> применяются к каждому из вариантов осуществления, описанному выше.

В одном из вариантов осуществления в каждой из формул (I), (IA), (IB), (IC) и (ID):

кольцо В представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиразолила и тиазолила;

n равно 1 или 2;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила.

В другом варианте осуществления в каждой из формул (I), (IA), (IB), (IC) и (ID):

кольцо В представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из: фенила, пиразолила и пиридинила;

n равно 1 или 2;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкила и -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)галогеналкила.

В другом варианте осуществления в каждой из формул (I), (IA), (IB), (IC) и (ID):

кольцо В представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из фенила, пиразолила, пиридинила;

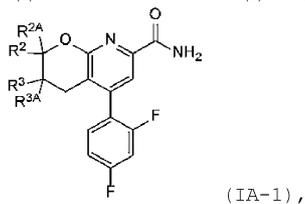
n равно 1 или 2;

каждый R<sup>1</sup> независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора, -CH<sub>3</sub> и -CHCF<sub>2</sub>.

Неограничивающие примеры кольца В, n и R<sup>1</sup> показаны в соответствующем положении каждого из примеров соединений по изобретению, как показано в примерах получения и прилагаемой формуле изобретения.

Как описано в формулах (I), (IA), (IB), (IC) и (ID), и в каждом из альтернативных вариантов осуществления кольца В, n и R<sup>1</sup>, приведенных в настоящем описании, кольцо В может быть замещено 1 или 2 независимо выбранными группами R<sup>1</sup>.

Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IA-1)



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера, где

R<sup>2</sup> выбран из H, циклопропила, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-C-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>2A</sup> выбран из H и CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> выбран из H и CH<sub>3</sub>;

R<sup>3A</sup> выбран из H и CH<sub>3</sub>.

Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IA-1) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера, где

R<sup>2</sup> выбран из H, циклопропила, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>2A</sup> выбран из H и CH<sub>3</sub>;

R<sup>3</sup> выбран из H и CH<sub>3</sub>;

R<sup>3A</sup> представляет собой H.

Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IA-1) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера, где

R<sup>2</sup> выбран из H, циклопропила, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>2A</sup> представляет собой H;

R<sup>3</sup> выбран из H и CH<sub>3</sub>; и

R<sup>3A</sup> представляет собой H.

Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IA-1) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера, где

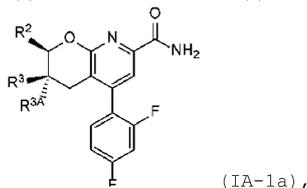
R<sup>2</sup> выбран из H, циклопропила, -CH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-OH, -CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CHF<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-O-CHF<sub>2</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)-O-CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> и -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>;

R<sup>2A</sup> представляет собой H;

R<sup>3</sup> представляет собой H;

R<sup>3A</sup> представляет собой H.

Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IA-1a)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

$R^2$  выбран из H, циклопропила,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-OCH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2-O-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)-O-CHF_2$ ,  $-CH_2-NH-CH_2CF_3$  и  $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^{3A}$  представляет собой  $CH_3$ .

Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IA-1a) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера, где

$R^2$  выбран из H, циклопропила,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-OCH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2-O-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)-O-CHF_2$ ,  $-CH_2-NH-CH_2CF_3$  и  $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$ ;

$R^3$  представляет собой  $CH_3$ ;

$R^{3A}$  представляет собой H.

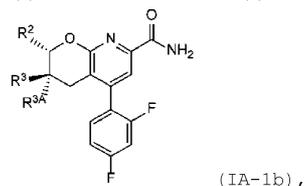
Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IA-1a) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера, где

$R^2$  выбран из H, циклопропила,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-OCH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2-O-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)-O-CHF_2$ ,  $-CH_2-NH-CH_2CF_3$  и  $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^{3A}$  представляет собой H.

Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IA-1b)



или его фармацевтически приемлемую соль, где

$R^2$  выбран из H, циклопропила,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-OCH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2-O-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)-O-CHF_2$ ,  $-CH_2-NH-CH_2CF_3$  и  $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^{3A}$  представляет собой  $CH_3$ .

Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IA-1b) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера, где

$R^2$  выбран из H, циклопропила,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-OCH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2-O-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)-O-CHF_2$ ,  $-CH_2-NH-CH_2CF_3$  и  $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$ ;

$R^3$  представляет собой  $CH_3$ ;

$R^{3A}$  представляет собой H.

Другой вариант осуществления представляет собой соединение формулы (IA-1b) или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера, где

$R^2$  выбран из H, циклопропила,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-OCH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2-O-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)-O-CHF_2$ ,  $-CH_2-NH-CH_2CF_3$  и  $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$ ;

$R^3$  представляет собой H;

$R^{3A}$  представляет собой H.

В одном из вариантов осуществления соединения по изобретению содержат, обобщенно и по отдельности, каждый из примеров соединений, представленных в таблицах ниже, и их фармацевтически приемлемые соли. Подходящие фармацевтически приемлемые соли каждого из этих соединений включают соли, рассмотренные ниже.

### Определения

Термины, используемые в настоящем документе, имеют свое обычное значение, и значение таких терминов является независимым в каждом случае их использования. При этом, и за исключением случаев, когда указано иное, следующие определения применяются в описании и формуле изобретения. Химические названия, общие названия и химические структуры могут использоваться взаимозаменяемо для

описания одной и той же структуры. Эти определения применяются независимо от того, используется ли термин сам по себе или в сочетании с другими терминами, если не указано иное. Следовательно, определение "алкил" относится к "алкилу", а также к "алкильной" части "гидроксиалкила", "галогеналкила", "арилалкил", "алкиларил", "алкокси" и т.д.

Следует понимать, что в различных вариантах осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, любая переменная, не определенная явно в контексте варианта осуществления, является такой, как определено в формуле (I). Предполагается, что все не явно заполненные валентности заполнены водородом.

Термин "пациент" обозначает человека, нуждающегося в лечении, как описано в настоящем документе, определенном лечащим врачом или другим медицинским работником, или любым другим подходящим способом, известным специалистам в данной области. Хотя субъектом или пациентом, которому вводят соединения и композиции по настоящему изобретению, обычно является человек, такие субъекты могут также включать млекопитающих, не относящихся к человеческому роду, включая собак, кошек, мышей, крыс, крупный рогатый скот, лошадей, овец, кроликов, обезьян, шимпанзе или других человекообразных обезьян или приматов, для которых лечение вышеуказанных заболеваний и расстройств или изучение биологической активности соединений по настоящему изобретению является желательным.

"Фармацевтическая композиция" (или "фармацевтически приемлемая композиция") обозначает композицию, подходящую для введения пациенту. Такие композиции могут содержать соединение (или соединения) по изобретению, или их смеси, или их соли, пролекарства, изомеры или таутомеры, самостоятельно или необязательно вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями. Также термин "фармацевтическая композиция" охватывает как нерасфасованную композицию, так и отдельные дозированные единицы, состоящие из нескольких (например, двух) фармацевтически активных веществ, таких как, например, соединение по настоящему изобретению и дополнительное вещество, выбранное из перечня дополнительных веществ, описанных в настоящем документе, вместе с любыми фармацевтически неактивными вспомогательными веществами.

Нерасфасованная композиция и каждая отдельная дозированная единица могут содержать фиксированные количества вышеуказанных "нескольких фармацевтически активных веществ". Нерасфасованная композиция представляет собой вещество, которому еще не была придана форма отдельной дозированной единицы. Иллюстративной дозированной единицей является пероральная дозированная единица, такая как таблетки, пилюли и т.п. Подобным образом подразумевается, что описанный в настоящем документе способ лечения пациента путем введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению также охватывает введение вышеуказанной нерасфасованной композиции и отдельных дозированных единиц.

"Галоген" (или "гало") обозначает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) или йод (I). Предпочтительными являются фтор, хлор и бром. Более предпочтительными являются фтор и хлор.

"Алкил" обозначает алифатическую углеводородную группу, которая может быть прямой или разветвленной, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. "Низший алкил" обозначает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода. "Разветвленный" означает, что одна или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединены к линейной алкильной цепи. Неограничивающие примеры подходящих алкильных групп включают метил (Me или  $\text{CH}_3$ ), этил (Et), н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил.

"Алкенил" обозначает алифатическую углеводородную группу, содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь и которая может быть прямой или разветвленной и содержать от 2 до 10 атомов углерода в прямой или разветвленной цепи. "Разветвленный" означает, что одна или несколько низших алкильных групп, таких как метил, этилпропил, этенил или пропенил, присоединены к линейной или разветвленной алкенильной цепи. "Низший алкенил" означает от 2 до 4 атомов углерода в цепи, которая может быть прямой или разветвленной. Неограничивающие примеры подходящих алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, октенил и деценил.

"Гетероарил" обозначает ароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 5 до 14 кольцевых атомов, предпочтительно от 5 до 10 атомов кольца, в которой один или несколько кольцевых атомов представляют собой элемент, отличный от углерода, например азот, кислород или серу, самостоятельно или в сочетании. Предпочтительные гетероарилы содержат от 5 до 6 кольцевых атомов. "Гетероарил" может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, как определено в настоящем документе. Префикс аза, окса или тиа перед корнем названия "гетероарил" означает, что, по крайней мере, атом азота, кислорода или серы соответственно присутствует в качестве кольцевого атома. Атом азота гетероарила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, не выходя за рамки определения гетероарила. "Гетероарил" может также включать гетероарил, как определено выше, конденсированный с арилом, как определено выше. Неограничивающие примеры подходящих гетероариллов включают пиридил, пиазанил, фуранил, тиенил (который альтернативно может обозначаться как тиофенил), пиримидинил, пиридон (включая N-замещенные пиридоны), изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил,

тиазолил, тиadiaзолил, пиразолил, фуразанил, пирролил, триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиразинил, пиридазинил, хиноксалинил, фталазинил, оксиндолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазолил, бензофуразанил, индолил, азаиндол бензимидазолил, бензоэтил, хиолинил, имидазолил, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидил, пирролопиридил, имидазопиридил, изохиолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, бензотиазолил и т.п.

Термин "гетероарил" также относится к частично насыщенным гетероарильным фрагментам, таким как, например, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил и т.п. Термин "моноклический гетероарил" относится к моноклическим вариантам гетероарила, как описано выше, и включает 4-7-членные моноклические гетероарильные группы, содержащие от 1 до 4 кольцевых гетероатомов, причем указанные кольцевые гетероатомы независимо выбраны из N, O и S и их оксидов. Точка присоединения к исходному фрагменту относится к любому доступному кольцевому углеродному или кольцевому гетероатому. Неограничивающие примеры моноклических гетероарильных групп включают пиридил (или пиридирил), пиразинил, фуранил, тиенил, пиримидинил, пиридазинил, пиридонил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, изоксазолил, пиразолил, фуразанил, пирролил, триазолил, тиadiaзолил (например, 1,2,4-тиадиазолил), имидазол и триазинил (например, 1,2,4-триазинил) и их оксиды.

"Циклоалкил" означает неароматическую моноклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода. Циклоалкил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями, которые могут быть одинаковыми или разными, как описано в настоящем документе. Моноклический циклоалкил относится к моноклическим вариантам циклоалкильных фрагментов, описанных в настоящем документе. Неограничивающие примеры подходящих моноклических циклоалкилов включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и т.п. Неограничивающие примеры полициклических циклоалкилов включают [1,1,1]циклопентан, 1-декалинил, норборнил, адамантил и т.п.

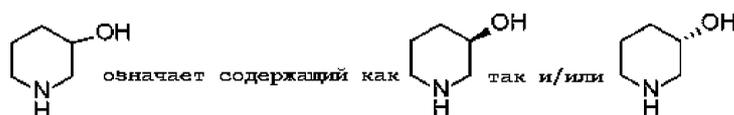
"Циклоалкенил" означает неароматическую моно- или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно от 4 до 6 атомов углерода, которая содержит по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Предпочтительные циклоалкенильные кольца содержат от 5 до 6 кольцевых атомов. Термин "моноклический циклоалкенил" относится к моноклическим вариантам циклоалкенильных групп, описанных в настоящем документе, и включает неароматические 3-7-членные моноклические циклоалкильные группы, которые содержат одну или несколько двойных углерод-углеродных связей. Неограничивающие примеры включают циклопропенил, циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклогепта-1,3-диенил и т.п. Неограничивающим примером подходящего полициклического циклоалкенила является норборниленил.

Любая из вышеуказанных функциональных групп может быть незамещенной или замещенной, как описано в настоящем документе. Термин "замещенные" означает, что один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме заменены, с выбором из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома, при существующих обстоятельствах, не превышена и что замещение обеспечивает стабильное соединение. Сочетания заместителей и/или переменных допустимы, только если такие сочетания обеспечивают стабильные соединения. Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси до необходимой степени чистоты и придания формы эффективного терапевтического средства.

Термин "необязательно замещенный" означает необязательное замещение указанными группами, радикалами или фрагментами.

Когда переменная представлена в группе более одного раза, например  $R^6$  в  $-N(R^6)_2$ , или переменная представлена более одного раза в структуре, представленной в настоящем документе, переменные могут быть одинаковыми или разными.

Линия в качестве связи обычно обозначает смесь или один из двух возможных изомеров, например, имеющих (R)- и (S)-стереохимию. Например:



Волнистая линия , используемая в настоящем документе, обозначает точку присоединения

к остатку соединения. Линии, проведенные в кольцевых системах, такие как, например, , указывают, что показанная линия (связь) может быть присоединена к любому из замещаемых кольцевых атомов углерода.

"Оксо" обозначает атом кислорода, который связан двойной связью с кольцевым углеродом в циклоалкиле, циклоалкениле, гетероциклиле, гетероциклениле или других таких кольцах, которые описаны

в настоящем документе, например



В этом описании, когда в кольцевой системе имеется множество атомов кислорода и/или серы, в указанной кольцевой системе не может быть какого-либо смежного атома кислорода и/или серы.

Как хорошо известно в данной области техники, связь, проведенная от конкретного атома, на конце которой не изображен какой-либо фрагмент, означает метильную группу, связанную посредством этой связи с атомом, если не указано иное. Например:



В другом варианте осуществления соединения по изобретению и/или содержащие их композиции представлены в выделенной и/или очищенной форме. Термин "очищенный", "в очищенной форме" или "в выделенной и очищенной форме" в отношении соединения означает физическое состояние указанного соединения после его извлечения из процесса синтеза (например, из реакционной смеси), или природного источника, или их сочетания. Таким образом, термин "очищенный", "в очищенной форме" или "в выделенной и очищенной форме", применительно к соединению, обозначает физическое состояние указанного соединения (или его таутомер, или его фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного таутомера) после получения в результате процесса очистки или процесса, описанного в настоящем документе или хорошо известного специалисту в данной области (например, хроматографии, перекристаллизации и т.п.), с достаточной чистотой, пригодной для применения *in vivo* или медицинского применения и/или характеристики стандартными аналитическими методами, описанными в настоящем документе или хорошо известными специалисту в данной области.

Когда функциональная группа в соединении обозначается "защищенной", это означает, что группа находится в модифицированной форме для предотвращения нежелательных побочных реакций на защищенном участке, когда соединение подвергают воздействию. Пригодные защитные группы устанавливаются специалистами в данной области, а также по стандартным справочникам, таким как, например, T.W. Greene et al., *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Специалисты в данной области техники установят те случаи, в которых соединения по изобретению могут быть превращены в пролекарства, которые относятся к еще одному варианту осуществления настоящего изобретения. Обзор пролекарств приведен в T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987), Vol. 14 в журнале A.C.S. Symposium Series, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987), Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press.

Термин "пролекарство" означает соединение (например, лекарственный предшественник), которое превращается *in vivo* с образованием соединения по изобретению или фармацевтически приемлемой соли, гидрата соединения. Превращение может осуществляться посредством различных механизмов (например, метаболическими или химическими процессами), такими как, например, путем гидролиза *in vivo*. Обзор применения пролекарств приведен в T. Higuchi and W. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 в журнале A.C.S. Symposium Series, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

"Эффективное количество" или "терапевтическое эффективное количество" означает количество соединения или композиции по настоящему изобретению, которое будет вызывать биологический или медицинский ответ ткани, системы, животного или человека, который хотят получить исследователь, ветеринар, лечащий врач или клиницист или практикующий специалист. В комбинированной терапии по настоящему изобретению эффективное количество может относиться к каждому отдельному веществу или к комбинации в целом, где количества всех вводимых веществ эффективны совместно. В некоторых вариантах осуществления одно или несколько веществ компонентов комбинации могут присутствовать индивидуально в количестве, меньшем, чем количество, необходимое для того, чтобы быть эффективным при отдельном введении, как описано далее ниже. "Терапевтически эффективное количество" может изменяться в зависимости, в частности, от соединения, заболевания и его тяжести, а также от возраста, массы и т.д. подлежащего лечению субъекта.

Термин "лечение" или "лечить" означает любое введение соединения или композиции по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в таком введении, самостоятельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, и включает (1) ингибирование или уменьшение интенсивности патологии и/или симптоматики заболевания или расстройства у указанного субъекта, например животного, человека или пациента или другого субъекта, который испытывает или демонстрирует патологию или симптоматику заболевания или расстройства.

Термин "предупреждение" или "профилактика" означает любое введение соединения или композиции по настоящему изобретению субъекту, нуждающемуся в таком введении, самостоятельно или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими средствами, и включает (1) ин-

гибирование или уменьшение интенсивности патологии и/или симптоматики заболевания или расстройства у указанного субъекта, например животного, человека или пациента или другого субъекта, до появления или проявления, патологии или симптоматики заболевания или расстройства. Термин "контроль" включает предупреждение, лечение, избавление, уменьшение интенсивности или иное уменьшение тяжести заболевания или расстройства или его симптома или симптомов.

Соединения и композиции по настоящему изобретению, независимо друг от друга или в комбинации с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами, также могут применяться в лечении или профилактике указанных заболеваний или расстройств или одного или нескольких их симптомов, лечение и профилактика которых также рассматривается в качестве дополнительных вариантов осуществления настоящего изобретения.

Специалистам в данной области техники известны случаи, когда соединения по изобретению могут образовывать соли. В таких случаях другой вариант осуществления обеспечивает фармацевтически приемлемые соли соединений по изобретению. Термин "соль(соли)", используемый в настоящем документе, обозначает любое из следующих веществ: кислые соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда соединение по изобретению содержит как основной фрагмент, такой как, но ими не ограничиваясь, пиридин или имидазол, так и кислотный фрагмент, такой как, но ими не ограничиваясь, карбоновая кислота, цвиттерионы ("внутренние соли"), могут образовываться и охватываться термином "соль(соли)", как используется в настоящем документе. Предпочтительными являются фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли, хотя другие соли также являются потенциально применимыми. Соли соединений по изобретению могут быть получены способами, известными специалистам в данной области, например путем взаимодействия соединения по изобретению с некоторым количеством кислоты или основания, например, эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Примеры кислотно-аддитивных солей, которые могут быть использованы, включают ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, фумараты, гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартараты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты) и т.п. Кроме того, кислоты, которые обычно считаются подходящими для образования фармацевтически пригодных солей из основных фармацевтических соединений, описаны, например, в P. Stahl et al., Camille G. (eds.) *Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use.* (2002), Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977), 66(1), 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986), 353. 201-217; Anderson et al., *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; и в *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. на их интернет-ресурсе). Эти сведения включены в настоящем документе в качестве ссылки.

Типичные основные соли включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такими как дициклогексилламины, третбутиламины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с веществами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил- и дибутилсульфаты), длинноцепные галогениды (например, децил-, лаурил- и стеарилхлориды, -бромиды и -йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и др.

Предполагается, что все такие кислотные соли и основные соли представляют собой фармацевтически приемлемые соли в рамках объема изобретения, и все кислотные и основные соли рассматриваются в качестве эквивалентных свободных форм соответствующих соединений с точки зрения изобретения.

Другой вариант осуществления, который может быть использован, включает фармацевтически приемлемые сложные эфиры соединений по изобретению. Такие сложные эфиры включают следующие группы: (1) эфиры карбоновых кислот, полученные этерификацией гидроксигрупп, в которых некарбонильный фрагмент карбоксикислотной части сложноэфирной группировки выбран из линейного или разветвленного алкила (например, ацетила, н-пропила, трет-бутила или н-бутила), алкоксиалкила (например, метоксиметила), аралкила (например, бензила), арилоксиалкила (например, феноксиметила), арила (например, фенила, необязательно замещенного, например, галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкилом или (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси или амино); (2) сульфатные сложные эфиры, такие как алкил- или аралкилсульфонил (например, метансульфонил); (3) эфиры аминокислот (например, L-валил или L-изолейцил); (4) фосфатные эфиры и (5) моно-, ди-или трифосфатные эфиры. Фосфатные эфиры могут быть дополнительно этерифицированы, например, C<sub>1-20</sub>спиртом или его реакционноспособным производным или 2,3-ди(C<sub>6-24</sub>)ацилглицерином.

Соединения по изобретению могут иметь один или несколько хиральных (асимметричных) центров. Настоящее изобретение охватывает все стереоизомерные формы соединений формулы (I). Центры асимметрии, которые присутствуют в соединениях формулы (I), могут все независимо друг от друга иметь

(R)- или (S)-конфигурацию. Как отмечено выше, когда связи с хиральным углеродом изображены в виде прямых линий в структурных формулах изобретения или когда название соединения указано без (R) или (S) хирального обозначения для хирального углерода, подразумевается, что обе (R)- и (S)-конфигурации каждого такого хирального углерода и, следовательно, каждого энантиомера или диастереомера и их смесей включены в формулу или под названием.

Когда допустимы различные стереоизомеры соединений по изобретению, другой вариант осуществления предусматривает диастереомерные смеси и отдельные энантиомеры соединений по изобретению. Диастереомерные смеси могут быть разделены на их отдельные диастереомеры на основе их физико-химических различий способами, хорошо известными специалистам в данной области, такими как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры могут быть разделены преобразованием энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с подходящим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным ингредиентом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид кислоты Мошера), разделением диастереомеров и превращением (например, гидролизом) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Энантиомеры также могут быть разделены с использованием колонки для хиральной ВЭЖХ.

Все стереоизомеры (например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.п.) соединений по изобретению (включая соли, сложные эфиры и пролекарства соединений, а также соли и сложные эфиры пролекарств), такие как стереоизомеры, которые могут существовать благодаря асимметрическим углеродам на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических углеродов), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, рассматриваются в качестве вариантов осуществления в объеме настоящего изобретения (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение по изобретению включает двойную связь или конденсированный цикл, как цис-, так и транс-форм, а также смеси включены в объем настоящего изобретения. Также, например, все кетоенольные и иминенаминовые формы соединений включены в изобретение).

Отдельные стереоизомеры соединений по изобретению могут, например, быть по существу свободны от других изомеров или могут быть смешанными, например, как рацематы или со всеми другими, или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры по настоящему изобретению могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено рекомендациями ИЮПАК 1974. Предполагается, что использование терминов "соль", "сложный эфир", "пролекарство" и т.д. в равной степени относится к соли, сложному эфиру, пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений по изобретению.

Другой вариант осуществления, который может быть использован, включает меченные изотопами соединения по изобретению. Такие соединения идентичны соединениям, которые приведены в настоящем документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$  соответственно.

В соединениях по изобретению атомы могут проявлять свои природные изотопные содержания или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены определенным изотопом, имеющим тот же самый атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа преимущественно встречающегося в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные варианты соединений по изобретению. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий ( $^1\text{H}$ ) и дейтерий ( $^2\text{H}$ ). Протий является преобладающим водородным изотопом, встречающимся в природе. Обогащение дейтерием может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке, или может обеспечить соединение, пригодное в качестве стандарта для определения характеристик биологических образцов. Изотопно обогащенные соединения по изобретению могут быть получены без проведения лишних экспериментов обычными способами, хорошо известными специалистам в данной области техники, или с помощью процессов, аналогичных тем, которые описаны на приведенных в настоящем документе схемах и в примерах, с использованием подходящих изотопно обогащенных реагентов и/или промежуточных соединений.

Предполагается, что полиморфные формы соединений по изобретению и солей, сложных эфиров и пролекарств соединений по изобретению включены в настоящее изобретение.

#### **Композиции и введение**

В другом варианте осуществления предложены фармацевтические композиции, которые содержат терапевтически эффективное количество соединения по изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного стереоизомера и фармацевтически приемлемый носитель.

Типичная дозировка составляет приблизительно от 0,001 до 100 мг/кг массы тела/сутки соединения по изобретению. Предпочтительная дозировка составляет приблизительно от 0,01 до 10 мг/кг массы те-

ла/сутки соединения по изобретению или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения.

Также предполагается, что термин "фармацевтическая композиция" охватывает как нерасфасованную композицию, так и отдельные дозированные единицы, состоящие из нескольких (например, двух) фармацевтически активных веществ, таких как, например, соединение по настоящему изобретению, и дополнительного вещества, выбираемого из перечней дополнительных веществ, описанных в настоящем документе ниже, вместе с любыми фармацевтически неактивными вспомогательными веществами.

Нерасфасованная композиция и каждая отдельная дозированная единица могут содержать фиксированные количества вышеуказанных "нескольких фармацевтически активных веществ". Нерасфасованная композиция представляет собой вещество, которое еще не было сформировано в отдельные дозированные единицы. Иллюстративной дозированной единицей является пероральная дозированная единица, такая как таблетки, пилюли и т.п. Аналогичным образом подразумевается, что описанный в настоящем документе способ лечения пациента путем введения фармацевтической композиции по настоящему изобретению также охватывает введение вышеуказанной нерасфасованной композиции и отдельных дозированных единиц.

Для получения фармацевтических композиций из соединений, описанных в настоящем изобретении, инертные фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Порошки и таблетки могут содержать от около 5 до около 95% активного ингредиента. Подходящие твердые носители, такие как, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар или лактоза, известны в данной области. Таблетки, порошки, облатки и капсулы могут применяться в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способов изготовления для различных композиций можно найти в A. Gennaro (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18<sup>th</sup> Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Жидкие формы препаратов включают, например, растворы, суспензии и эмульсии. Примеры веществ, используемых для получения таких жидких препаратов, включают воду или водные растворы пропиленгликоля для парентерального введения, или подсластители и вещества, придающие непрозрачность, для пероральных растворов, суспензий и эмульсий. Жидкие формы препаратов также могут включать растворы или суспензии для интраназального введения.

Аэрозольные препараты, подходящие для ингаляции, могут включать растворы и твердые вещества в форме порошка, которые могут быть в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный сжатый газ, например азот.

Также включены твердые формы препаратов, которые предназначены для превращения непосредственно перед применением в жидкие препараты для перорального или парентерального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

Соединения по изобретению также могут доставляться трансдермально. Трансдермальные композиции могут иметь форму жидких растворов, кремов, лосьонов, аэрозолей и/или эмульсий и могут быть включены в трансдермальный пластырь матриксного или резервуарного типа, как это принято в данной области техники для этой цели.

Соединения по настоящему изобретению также могут доставляться подкожно.

Предпочтительно соединение вводят перорально.

Предпочтительно фармацевтический препарат существует в стандартной лекарственной форме. В такой форме препарат разделен на стандартные дозы соответствующего размера, содержащие подходящие количества активного компонента, например эффективное количество для достижения желаемой цели.

Количество активного соединения, в стандартной дозе препарата, может изменяться или доводиться до значения в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг на кг массы тела млекопитающего, предпочтительно от около 0,01 до около 10 мг на кг. Фактическая используемая дозировка может изменяться в зависимости от потребностей пациента и тяжести излечиваемого состояния. Определение надлежащего режима дозирования для конкретной ситуации находится в пределах компетенции специалиста в данной области. Для удобства общая суточная доза может быть разделена и введена порциями в течение дня по мере необходимости.

Композиции по изобретению могут дополнительно содержать одно или несколько дополнительных терапевтических средств, как рассмотрено более подробно ниже. Соответственно, в одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к композициям, содержащим (i) соединение по изобретению или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера; (ii) одно или несколько дополнительных терапевтических средств, которые не являются соединениями по изобретению; и (iii) фармацевтически приемлемый носитель, где количества в композициях совместно эффективны для лечения одного из рассматриваемых в настоящем документе заболеваний или состояний.

#### **Применение соединений по изобретению**

В другом варианте осуществления предложен способ лечения пациента (например, пациента человека или экспериментального животного) от заболеваний или расстройств, в которые вовлечен ре-

цептор mGluR2. Такие способы включают введение эффективного количества соединения по изобретению или композиции, содержащей соединение по изобретению (или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера), нуждающемуся в этом пациенту, для лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечен рецептор mGluR2.

Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения по изобретению для лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечен рецептор mGluR2, путем введения эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту. Другой вариант осуществления предусматривает применение соединения по изобретению для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечен рецептор mGluR2, путем введения эффективного количества соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, нуждающемуся в этом пациенту. Примеры таких заболеваний и расстройств описаны в настоящем документе.

В одном из вариантов осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных способах или указанных применениях, включают соединение в соответствии с любой из формул (I), (IA), (IA-1), (IA-1a), (IA-1b), (IB), (IC) и (ID), как описано выше, или в соответствии с любым из различных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, или его стереоизомер, или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера, или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных способах или указанных применениях, включают соединение примера 2-5 или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемое в указанных способах или указанных применениях, включает соединение примера 2-3A или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемое в указанных способах или указанных применениях, включает соединение примера 2-3B или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемое в указанных способах или указанных применениях, включает соединение примера 3-1A или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемое в указанных способах или указанных применениях, включает соединение примера 3-1B или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемое в указанных способах или указанных применениях, включает соединение примера 3-7A или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемое в указанных способах или указанных применениях, включает соединение примера 3-7B или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию.

В одном из вариантов осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения нейродегенеративного заболевания или расстройств, оказывающих влияние на когнитивные функции, причем указанный способ включает введение соединения по изобретению или его стереоизомера или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту. Такие заболевания или расстройства, оказывающие влияние на когнитивные функции, включают, но ими не ограничиваются, болезнь Альцгеймера, когнитивные нарушения, когнитивные нарушения, связанные с болезнью Паркинсона, шизофрению, расстройства настроения, включая депрессию и тревожное расстройство, желудочно-кишечные расстройства, болевые расстройства и расстройства сна, и другие, как описано в настоящем документе.

Дополнительные примеры болевых расстройств включают острую боль, воспалительную боль и невропатическую боль.

Невропатическая боль включает, но ими не ограничиваясь, постгерпетическую невралгию, травму нерва, "динию", например вальвовдинию, фантомную боль в ампутированных конечностях, отрывы корней, болевую диабетическую невропатию, болевую травматическую мононевропатию, болевую полиневропатию. Дополнительные примеры болевых расстройств включают таламический синдром (потенциально вызываемый практически любым поражением на любом уровне нервной системы); послеоперационные болевые синдромы (например, постмастэктомический синдром, постторакаотомический синдром, боль в культе); боль в костях и суставах (остеоартрит), повторяющуюся боль при движении, зубную боль, раковую боль, миофасциальный болевой синдром (мышечное повреждение, фибромиалгию); периоперационную боль (общую хирургическую, гинекологическую), хроническую боль, дисменорею, а также боль, связанную со стенокардией, и воспалительную боль различных происхождений (например, остеоартрит, ревматоидный артрит, ревматическая болезнь, теносиновит и подагра), головную боль, мигрень и кластерную головную боль, головную боль, первичную гипералгезию, вторичную гипералгезию, первичную аллодинию, вторичную аллодинию или другую боль, вызванную повышением чувствительности центральной нервной системы.

Дополнительные примеры когнитивных расстройств включают умеренное когнитивное нарушение. Другие состояния, которые можно излечивать с помощью соединений и композиций по изобретению,

включают болезнь Паркинсона, легочную гипертензию, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), астму, недержание мочи при напряжении, глаукому, трисомию (синдром Дауна), церебральную амилоидную ангиопатию, дегенеративную деменцию, наследственную церебральную геморрагию с амилоидозом голландского типа (HCHWA-D), болезнь Крейтцфельда-Якоба, прионные нарушения, амиотрофический латеральный склероз, прогрессирующий надъядерный паралич, травму головы, острое нарушение мозгового кровообращения, панкреатит, миозит с включенными тельцами, другие периферические амилоидозы, диабет, аутизм и атеросклероз.

В предпочтительных вариантах осуществления соединения по изобретению могут применяться в лечении болезни Альцгеймера, когнитивных расстройств, шизофрении, болевых расстройств и расстройств сна. Например, соединения могут применяться для профилактики деменции альцгеймеровского типа, а также для лечения ранней стадии, промежуточной стадии или поздней стадии деменции альцгеймеровского типа.

Возможные шизофренические состояния или нарушения, при которых могут применяться соединения по изобретению, включают одно или несколько следующих состояний или заболеваний: шизофрению или психоз, включая шизофрению (параноидальную, гебефреническую, кататоническую или недифференцированную), шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, психотическое расстройство, вызванное общим состоянием здоровья и вызванное употреблением психоактивных веществ и наркотических веществ (фенциклидин, кетамин и другие диссоциативные анестетики, амфетамин и другие психостимуляторы и кокаин), психотическое расстройство, психоз, связанный с аффективными расстройствами, кратковременный реактивный психоз, шизоаффективный психоз, расстройства "шизофренического спектра", такие как шизоидные или шизотипические расстройства личности, или заболевание, связанное с психозом (таким как большая депрессия, маниакально-депрессивное (биполярное) расстройство, болезнь Альцгеймера и посттравматический стресс-синдром), включая позитивные и негативные симптомы шизофрении и другие психозы; когнитивные нарушения, включающие деменцию (связанную с болезнью Альцгеймера, ишемией, мультиинфарктной деменцией, травмой, проблемами с сосудами или острым нарушением мозгового кровообращения, ВИЧ-болезнью, болезнью Паркинсона, болезнью Хантингтона, болезнью Пика, болезнью Крейтцфельда-Якоба, перинатальной гипоксией, другими общими состояниями здоровья или злоупотреблением психоактивными веществами); делирий, амнестические расстройства или возрастное снижение когнитивных способностей.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения шизофрении или психоза, включающего введение нуждающемуся в этом пациенту эффективного количества соединения (или композиции, доставляющей соединение) по изобретению или его стереоизомера.

Возможные состояния или нарушения сна, при которых могут применяться соединения по изобретению, включают повышение качества сна; улучшение качества сна; увеличение поддержания сна; повышение значения, которое рассчитывают из времени, в течение которого субъект спит, деленного на время, в течение которого субъект пытается уснуть; снижение латентного периода сна или наступления сна (времени, которое нужно для засыпания); снижение трудностей засыпания; увеличение непрерывности сна; снижение числа пробуждений во время сна; снижение ночных бессонниц; сокращение времени, затраченного на пробуждение, после первоначального наступления сна; повышение общего количества сна; снижение фрагментации сна; изменение распределения во времени, частоты или длительности фаз парадоксального сна; изменение распределения во времени, частоты или длительности фаз медленно-волнового сна (т.е. стадий 3 или 4); увеличение - количественное и процентное - 2 стадии сна; стимулирование медленно-волнового сна; усиление ЭЭГ-дельта активности во время сна; увеличение бодрствования в дневное время; снижение дневной сонливости; лечение или ослабление чрезмерной дневной сонливости; инсомнию; гиперсомнию; нарколепсию; прерывистый сон; приступы апноэ во сне; асомнию; ночной миоклонус; прерывания парадоксального сна; десинхроноз; связанные со сменной работой нарушения сна; диссомнию; ночные страхи; инсомнию, связанную с депрессией, расстройства эмоций/настроения, а также лунатизм и энурез и возрастные расстройства сна; вечернюю спутанность альцгеймеровского типа; состояния, связанные с суточным ритмом, а также психические и физические нарушения, связанные с путешествием через временные зоны и со скользящими графиками работы; состояния, связанные с наркотическими веществами, которые вызывают сокращения REM-сна в качестве побочного эффекта; синдромы, которые выражаются через невозстанавливающий сон и мышечную боль или приступы апноэ во сне, связанные с дыхательной недостаточностью во время сна; и состояния, которые возникают в результате пониженного качества сна.

Соединения по изобретению могут также применяться для лечения или предупреждения дискинезии. Кроме того, соединения по изобретению могут применяться для снижения толерантности и/или зависимости при опиоидном лечении боли и для лечения синдрома отмены, например алкоголя, опиоидов и кокаина.

Субъектом или пациентом, которому вводят соединения по настоящему изобретению, обычно является человек, мужчина или женщина, для которых желательно ингибирование рецептора mGluR2, но может также охватывать других млекопитающих, таких как перечислены выше, включая собак, кошек,

мышей, крыс, крупный рогатый скот, лошадей, овец, кроликов, обезьян, шимпанзе или других человекообразных обезьян или приматов, для которых желательно лечение вышеуказанных нарушений или лечение mGluR2.

Другой вариант осуществления относится к лекарственному средству или фармацевтической композиции для отрицательной аллостерической модуляции рецептора mGluR2 и/или для лечения любого из перечисленных выше заболеваний или расстройств у пациента (предпочтительно человека), нуждающегося в таком лечении, которые содержат соединение (или композицию, содержащую соединение) по изобретению или его стереоизомер или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения или указанного стереоизомера и фармацевтически приемлемый носитель.

Другой вариант осуществления относится к способу изготовления лекарственного препарата или фармацевтической композиции для ингибирования рецептора mGluR2-NAM и/или лечения одного или нескольких вышеперечисленных заболеваний или состояний, включающему объединение соединения (или композиции, содержащей соединение) по изобретению или стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного стереоизомера, с фармацевтически приемлемым носителем.

### **Комбинированная терапия**

Соединения и композиции по изобретению могут применяться в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами в лечении заболеваний или состояний, при которых эффективны соединения по изобретению, когда желательна комбинация лекарственных средств, например, когда комбинация безопаснее или более эффективна, чем каждое из лекарственных средств в отдельности. Соединения по изобретению могут применяться в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами, которые лечат, предупреждают, контролируют, уменьшают интенсивность или снижают риск побочных эффектов или токсичность соединений по изобретению. Такие другие лекарственные средства могут вводиться способом и в количестве, обычно для них применяемыми, одновременно или последовательно с соединениями по настоящему изобретению. Таким образом, фармацевтические композиции по настоящему изобретению охватывают композиции, которые содержат один или несколько других активных ингредиентов в дополнение к соединениям по настоящему изобретению. Комбинации могут необязательно вводиться в составе комбинированного лекарственного препарата в стандартной лекарственной форме или в виде набора, или по лечебному протоколу, по которому одно или несколько дополнительных лекарственных средств вводят в отдельных лекарственных формах в рамках схемы лечения. В одном из вариантов осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных комбинациях, содержат соединение по любой из формул (I), (IA), (IA-1), (IA-1a), (IA-1b), (IB), (IC) и (ID), как описано в настоящем документе, или по любому из описанных в настоящем документе разнообразных вариантов осуществления. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных комбинациях, включают соединения по примерам, например, как приведено в настоящем документе в таблицах в качестве типичных соединений по изобретению. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных комбинациях, включают соединения примера 2-5 или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных комбинациях, включает соединение примера 2-3A или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных комбинациях, включает соединение примера 2-3B или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных комбинациях, включает соединение примера 3-1A или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных комбинациях, включает соединение примера 3-1B или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных комбинациях, включает соединение примера 3-7A или его фармацевтически приемлемую соль или фармацевтически приемлемую композицию. В другом варианте осуществления соединения по изобретению, используемые в указанных комбинациях, включает соединение примера 3-7B или его фармацевтически приемлемую соль или его фармацевтически приемлемую композицию.

В другом варианте осуществления соединения или композиция по изобретению могут применяться в комбинации с ингибиторами ацетилхолинэстеразы, такими как донепезил и ривастигмин, антагонистами NMDA, таким как мемантин, модуляторами мускариновых рецепторов, модуляторами AMPA-рецепторов, модуляторами рецептора mGluR3, модуляторами никотиновых рецепторов альфа-7 и альфа-4-бета-2, модуляторами рецепторов 5-HT<sub>6</sub> и 5-HT<sub>4</sub>, модуляторами фосфодиэстераз (PDE), антагонистами рецептора альфа-2с, гистондеацетилазами и антиоксидантными препаратами.

В другом варианте осуществления соединения или композиция по изобретению можно применять в комбинации с терапией, которая может изменять или модифицировать динамику развития заболевания, включая препараты бета-амилоидного модулирования, такие как ингибиторы BACE, антитела BACE,

модуляторы гамма-секретазы, модуляторы тау и/или люминофор-тау и биологические препараты, которые модулирует бляшки, связанные с неврологическими расстройствами, включая антитела, РНКи, микроРНК и клеточную терапию. Подходящие ингибиторы ВАСЕ включают, но ими не ограничиваются, верубецестат (Merck & Co., Inc.), AZD2392 (Eli Lilly & Co./Astra Zeneca), CTS-21166 (CoMentis), E2609 (Biogen Idec, Inc./Esai Co., Ltd.) и BAN2401 (Biogen Idec, Inc./Esai Co., Ltd.).

В другом варианте осуществления соединение или композиция по изобретению могут применяться в комбинации с леводопой (в присутствии или отсутствии селективного экстрацеребрального ингибитора декарбоксилазы, такого как карбидопа или бензеразид), антихолинергическими средствами, такими как бипериден (необязательно в виде гидрохлорида или лактатной соли) и гидрохлорид тригексифенидила (бензогексола), ингибиторами COMT, такими как энтакапон, ингибиторами MOA-B, антиоксидантами, антагонистами аденозинового рецептора A2a, холинергическими агонистами, антагонистами рецептора NMDA, антагонистами серотониновых рецепторов и агонистами допаминовых рецепторов, таких как алентемол, бромокриптин, фенолдопам, лизурид, наксаголид, перголид или прамипексол. Следует понимать, что допаминный агонист может быть в форме фармацевтически приемлемой соли, например гидробромид алентемола, мезилат бромокриптина, мезилат фенолдопама, гидрохлорид наксаголида и мезилат перголида.

Дополнительные примеры комбинаций соединений включают комбинации с лекарственными средствами для лечения боли, например нестероидными противовоспалительными средствами, такими как аспирин, диклофенак, дифлунизал, фенпрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, напроксен, оксапрозин, пироксикам, сулиндак и толметин; ингибиторами COX-2, такими как цефекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, 406381 и 644784; агонистами CB-2, такими как 842166 и SAB378; антагонистами VR-1, такими как AMG517, 705498, 782443, PAC20030, V114380 и A425619; антагонистами брадикининового рецептора B1, такими как SSR240612 и NVPSAA164; блокаторами и антагонистами натриевых каналов, такими как VX409 и SPI860; ингибиторами синтазы оксида азота (NOS) (включая iNOS и nNOS ингибиторы), такими как SD6010 и 274150; антагонистами глицинового сайта, включающими лакозамид; нейрональными никотиновыми агонистами, такими как ABT 894; антагонистами NMDA, такими как AZD4282; веществами, открывающими калиевые каналы; антагонистами AMPA/каинатного рецептора; блокаторами кальциевых каналов, такими как зиконотид и NMED160; ИО-модуляторами GABA-A-рецептора (например, агонист GABA-A-рецептора); ингибиторами матричных металлопротеиназ (ММР); тромболитическими средствами; опиоидными анальгетиками, такими как кодеин, фентанил, гидроморфон, леворфанол, меперидин, метадон, морфин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, пропоксифен; ингибитором миграции нейтрофилов (NIF); прамипексолом, ропиниролом; антихолинергическими средствами; амантадином; ингибиторами моноаминоксидазы B15 ("MAO-B"); агонистами или антагонистами рецептора 5HT; антагонистами mGlu5, такими как AZD9272; альфа-агонистами, такими как AGNXX/YY; нейрональными никотиновыми агонистами, такими как ABT894; агонистами или антагонистами NMDA-рецептора, такими как AZD4282; антагонистами NK1; селективными ингибиторами обратного захвата серотонина ("SSRI") и/или селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норэпинефрина ("SSNRI"), такими как дулоксетин; трициклическими антидепрессантами, модуляторами норэпинефрина; солью лития; вальпроатом; габапентином; прегабалином; ризатриптаном; золмитриптаном; наратриптаном и суматриптаном.

В другом варианте осуществления соединения или композиции по изобретению могут вводиться в комбинации с соединениями, применяемыми для лечения шизофрении или повышения качества сна и предупреждения и лечения расстройства сна и нарушений сна, включающими, например, седативные средства, снотворные средства, анксиолитики, антипсихотические средства, противотревожные средства, антигистаминные средства, бензодиазепины, барбитураты, циклопирролоны, орексиновыми антагонистами (например, суворексант), агонистами орексинов, альфа-1-антагонистами, GABA-агонистами, 5HT-2-антагонистами, включающими 5HT-2A-антагонисты и 5HT-2A/2C-антагонисты, гистаминовыми антагонистами, включающими H3-гистаминовые антагонисты, H3-гистаминовыми обратными агонистами, имидазопиридинами, малыми транквилизаторами, мелатониновыми агонистами и антагонистами, мелатонергетическими средствами, прокинетициновыми агонистами и антагонистами, пиразолопиримидинами, блокаторами кальциевых каналов T-типа, триазолопиримидинами и т.п., или соединение по настоящему изобретению может быть введено в комбинации с применением физических методов, таких как фототерапия или электростимуляция.

При введении комбинированного препарата нуждающемуся в таком введении пациенту, лекарственные средства в комбинации или фармацевтическую композицию или композиции, содержащие лекарственные средства, можно вводить в любом порядке, например, последовательно, параллельно, совместно, одновременно и т.д.

В одном из вариантов осуществления соединения по изобретению вводят в течение того времени, когда дополнительное лекарственное средство (средства) проявляет свой профилактический или терапевтический эффект, или наоборот.

В другом варианте осуществления соединения по изобретению и дополнительное лекарственное средство(средства) вводят в дозах, обычно применяемых при использовании таких препаратов в моноте-

рапии для лечения нарушения.

В другом варианте осуществления соединение по изобретению и дополнительное лекарственное средство(средства) вводят в более низких дозах, чем дозы, обычно применяемые при использовании таких препаратов в монотерапии для лечения нарушения.

В одном из вариантов осуществления соединение по изобретению и дополнительное лекарственное средство(средства) присутствуют в одной и той же композиции, которая пригодна для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления, соединение по изобретению и дополнительное лекарственное средство(средства) могут действовать аддитивно или синергетически. Синергетическая комбинация может обеспечить применение более низких доз одного или нескольких препаратов и/или меньшую частоту введения одного или нескольких препаратов комбинированной терапии. Меньшая дозировка или меньшая частота введения одного или нескольких препаратов может снизить токсичность терапии без снижения эффективности терапии.

Дозы и режим дозирования дополнительного лекарственного средства(средств), используемого в комбинированных терапиях по настоящему изобретению для лечения или профилактики заболевания или нарушения, могут быть определены лечащим клиницистом с учетом одобренных доз и режима дозирования, указанных в листке-вкладыше в упаковке; возраста, пола и общего состояния здоровья пациента; и типа и тяжести вирусной инфекции или сходного заболевания или нарушения.

Другой вариант осуществления относится к набору, содержащему терапевтически эффективное количество соединения (или композиции, содержащей соединение) по изобретению или его стереоизомера или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения или указанного стереоизомера, необязательно по меньшей мере одним с дополнительным вышеперечисленным лекарственным средством, и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель.

При введении комбинированного препарата нуждающемуся в таком введении пациенту лекарственные средства в комбинации или фармацевтическая композиция или композиции, содержащие лекарственные средства, могут вводиться в любом порядке, например, последовательно, параллельно, совместно, одновременно и т.д.

В одном из вариантов осуществления соединение по изобретению вводят в течение того времени, когда дополнительное лекарственное средство(средства) проявляет свой профилактический или терапевтический эффект, или наоборот.

В одном из вариантов осуществления соединение по изобретению и дополнительное лекарственное средство (средства) присутствуют в одной и той же композиции, которая пригодна для перорального введения.

### Примеры получения

В целом, соединения по изобретению могут быть получены множеством способов, известных специалисту в данной области и аналогичных известным способом. Раскрытое здесь изобретение иллюстрируется следующими препаратами и примерами, которые не следует истолковывать, как ограничивающие объем изобретения. Альтернативные пути механизмов химических реакций и аналогичные структуры будут очевидны для специалиста в данной области. Практик не ограничен этими методами.

Специалисту в данной области понятно, что некоторый путь будет оптимальным в зависимости от выбора дополнительных заместителей. Кроме того, специалисту в данной области понятно, что в некоторых случаях следует регулировать порядок стадий для устранения несовместимости функциональных групп.

Полученные соединения могут быть проанализированы на состав и чистоту, а также охарактеризованы стандартными аналитическими методами, такими как, например, элементный анализ, ЯМР, масс-спектрометрия и ИК-спектры.

Специалисту в данной области понятно, что фактически используемые реагенты и растворители могут быть выбраны из ряда реагентов и растворителей, которые, как хорошо известно из уровня техники, представляют собой эффективные эквиваленты. Следовательно, когда упоминается конкретный растворитель или реагент, имеется в виду, что он является иллюстративным примером условий, требуемых для этой конкретной реакционной схемы или для нижеописанного получения.

Когда представлены ЯМР-данные, спектры  $^1\text{H}$  получали на Varian 400, AVANCE III 400 или Varian AS500, а химические сдвиги представлены в миллионных долях (м.д.) с числом протонов и мультиплетностями, указанными в круглых скобках. Когда представлены ЖХ/МС-данные, анализы проводили с использованием UPLC Waters Acquity (колонка ВЕН C18, 1,0×50 мм, 1,7 мкм, УФ 254 нм, 2 мин 10-99% MeCN/вода+O, 05% TFA градиент, положительный режим ESI) или серии Agilent 1200 или Shimadzu 20AB (с колонкой Xtimate C18, 2,1×30 мм, 3 мкм, УФ 220 или 254 нм, 1,5 мл/4 л TFA в воде (растворитель А) и 0,75 мл/4 л TFA в ацетонитриле (растворитель В), используя градиент элюирования 10-80% (растворитель В) в течение 0,9 мин и выдерживая при 80% в течение 0,6 мин при скорости потока 1,2 мл/мин, с положительным режимом ESI).

Препаративные хиральные ВЭЖХ-разделения обычно осуществляют, используя суперкритическую

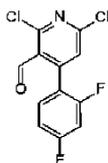
жидкостную хроматографию, путем элюирования хиральной колонки, такой как OJ-H, (4,6×250 мм, Chiral Technologies, Inc., West Chester, Pennsylvania), мобильной фазой из изопропанола и сверхкритического CO<sub>2</sub>.

Следующие сокращения могут использоваться по всему тексту:

Ac = ацетил;  
 водн. = водный;  
 CO = монооксид углерода;  
 Me = метил;  
 Et = этил;  
 t-Bu = трет-бутил;  
 Ar = арил;  
 Ph = фенил;  
 Bn = бензил;  
 EtOH = этиловый спирт;  
 IPA = изопропиловый спирт;  
 AIBN = азо-бис-изобутиронитрил;  
 ACN = ацетонитрил;  
 AcOK = ацетат калия;  
 Boc = трет-бутилоксикарбонил;  
 BOP = гексафторфосфат бензотриазолилокси-трис-(диметиламино)фосфония;  
 выч. = вычислено;  
 хиральная СФХ = сверхкритическая жидкостная хроматография на хиральной колонке;  
 ClZn = хлорцинк;  
 DAST = трифторид диэтиламиносеры;  
 DCE = дихлорэтан;  
 DCM = дихлорметан;  
 DCM/i-PrOH = дихлорметан/изопропанол;  
 DEA = диэтиламин;  
 DIBAL-H = гидрид диизобутилалюминия;  
 DIPEA = N,N-диизопропилэтиламин;  
 DMA = диметилацетамид;  
 DMEM = модифицированная по Дульбекко среда Игла (с высоким содержанием глюкозы);  
 ДМФА: = диметилформамид;  
 DMFDMA = N,N-диметилформамид диметилацеталь;  
 DMP = периодинан Десса-Мартина;  
 ДМСО = диметилсульфоксид;  
 dppf = дифенилфосфорферроценил;  
 FBS = фетальная бычья сыворотка;  
 HATU = гексафторфосфат N,N,N',N'-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)урония;  
 (HCHO)<sub>n</sub> = параформальдегид;  
 HMDS = гексаметилдисилазан;  
 ВЭЖХ = высокоэффективная жидкостная хроматография;  
 M = молярный;  
 m-CPBA (или mCPBA) = метахлорпероксибензойная кислота;  
 MS = масс-спектрометрия;  
 MS (ESI) calcd = масс-спектрометрия (ионизация электрораспылением);  
 Ms = мезил;  
 NMO = N-оксид N-метилморфолина;  
 Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> = 1,1'-бис-(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II);  
 PMB = p-метоксибензил;  
 препаративная ТСХ = препаративная тонкослойная хроматография;  
 к.т. = комнатная температура;  
 SFC = сверхкритическая жидкостная хроматография;  
 TEA = триэтиламин;  
 TFA = трифторуксусная кислота;  
 ТГФ = тетрагидрофуран;  
 ТРАР = перрутенат тетра-н-пропиламмония.

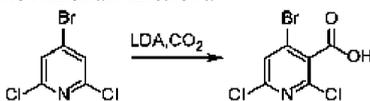
Следующие промежуточные соединения получали способом, описанным ниже, для использования в получении соединений по изобретению.

## Промежуточное соединение 2-1



2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)никотинальдегид

## Стадия 1. 4-Бром-2,6-дихлорникотиновая кислота



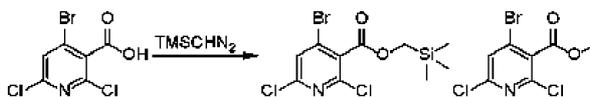
К диизопропил амину (14,91 мл, 106 ммоль) в ТГФ (50 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  по каплям добавляли *n*-бутиллитий (38,8 мл, 97 ммоль). Раствор перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч и при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Неочищенный раствор светло-желтого цвета диизопропиламида лития использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К перемешиваемому и охлажденному ( $-78^{\circ}\text{C}$ ) раствору 4-бром-2,6-дихлорпиридина (20 г, 88 ммоль) в ТГФ (550 мл) добавляли по каплям предварительно полученный раствор диизопропиламида лития в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч, к реакционной смеси добавляли (сухой лед) диоксид углерода (50 г, 1136 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Чтобы погасить реакцию, добавляли водный раствор 1 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 л). Смесь экстрагировали этилацетатом (1 л), водный раствор подкисляли 1 М водным раствором  $\text{HCl}$  до  $\text{pH}\sim 4$ . Смесь экстрагировали этилацетатом (2 $\times$ 1 л). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_6\text{H}_3\text{BrCl}_2\text{NO}_2)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , [271,86], найдено, [271,7].

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,48-7,66 (м, 1H)

## Стадия 2. (Триметилсилил)метил 4-бром-2,6-дихлорникотинат и метил 4-бром-2,6-дихлорникотинат

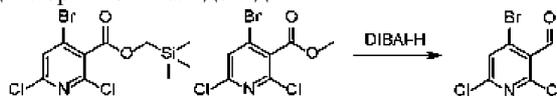


К раствору 4-бром-2,6-дихлорникотиновой кислоты (19,5 г, 72,0 ммоль) в ТГФ (500 мл) добавляли по каплям (триметилсилил)дiazометан (54,0 мл, 108 ммоль) при  $15^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $15^{\circ}\text{C}$  в течение 8 ч. Смесь гасили  $\text{HCl}$  (2 М) (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г, колонка SeraFlash®, элюирование смесью 0-5% этилацетат/петролейный эфир) с получением смеси продуктов.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrCl}_2\text{NO}_2\text{Si})$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 357,9, найдено, 357,8.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_7\text{H}_5\text{BrCl}_2\text{NO}_2)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 285,9, найдено, 285,8.

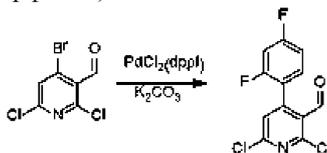
## Стадия 3. 4-Бром-2,6-дихлорникотинальдегид



К раствору (триметилсилил)метил 4-бром-2,6-дихлорникотината и метил 4-бром-2,6-дихлорникотината (17 г, ~60 ммоль) в толуоле (400 мл) добавляли по каплям DIBAL-H (65,6 мл, 65,6 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (300 мл). Добавляли водный раствор  $\text{HCl}$  (2 М, 150 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (2 $\times$ 500 мл), объединенные органические вещества сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г, колонка SeraFlash®, элюирование смесью 0-3% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,36 (с, 1H), 7,77-7,63 (м, 1H).

## Стадия 4. 2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)никотинальдегид

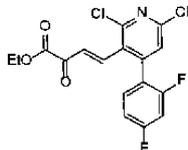


Смесь (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты (4,52 г, 28,6 ммоль), 4-бром-2,6-дихлорникотинальдегида (7,3 г, 28,6 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (6,07 г, 57,3 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) и воде (12 мл) добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (1,0 г, 1,4 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь нагревали до  $100^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч.

После охлаждения до 20°C смесь выливали в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×500 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 80 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-3% этилацетат/петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,34 (с, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,01 (дт, J=1,5, 8,3 Гц, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H).

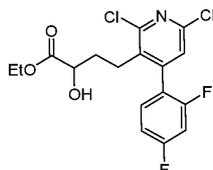
Промежуточное соединение 2-2



Этил (E)-4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-оксобут-3-еноат

См. процедуру для примера 2-1А и 2-1В, стадия 1.

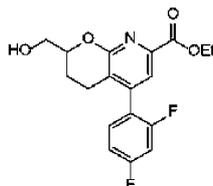
Промежуточное соединение 2-3



Этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-гидроксипропаноат

См. процедуру для примера 2-1А и 2-1В, стадия 2.

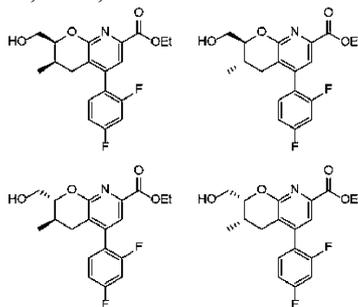
Промежуточное соединение 2-4



этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат

См. процедуру для примера 2-1А и 2-1В, стадия 5.

Промежуточные соединения 2-5А, 2-5В, 2-5С и 2-5D



этил (2S,3R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат,

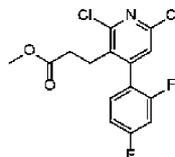
этил (2S,3S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат,

этил (2R,3R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат и

этил (2R,3S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат

См. процедуру для примера 2-2А, 2-2В, 2-2С и 2-2D, стадия 8.

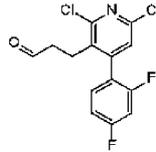
Промежуточное соединение 2-6



Метил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропаноат

См. процедуру для примера 2-3А и 2-3В, стадия 3.

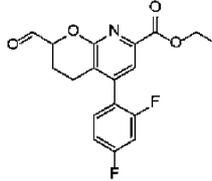
Промежуточное соединение 2-7



3-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропаналь

См. процедуру для примера 2-3А и 2-3В, стадия 5.

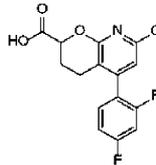
Промежуточное соединение 3-1



Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-формил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат

См. процедуру для примера 3-7А и 3-7В, стадия 1.

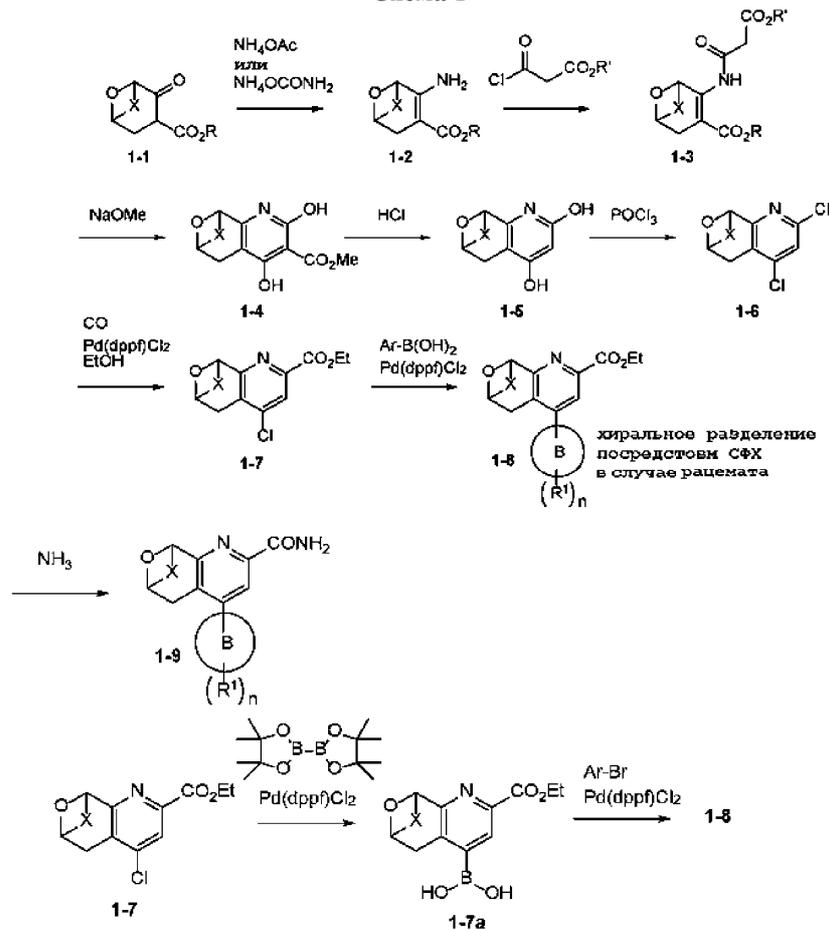
Промежуточное соединение 3-2



7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-2-карбоновая кислота

См. процедуру для примера 2-9А, 2-9В, 2-9С и 2-9D, стадия 1.

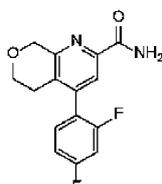
### Схема 1



Соединения формулы (I) (где на схеме 1 X представляет собой мостик двумя метиленами или отсутствует, кольцо В, n и каждый R<sup>1</sup> имеют значения, определенные в формуле (I), и R и R' представляют собой H или метил) могут быть получены в соответствии со схемой 1 путем аминирования альдегида 1-1 с последующим ацилированием и циклизацией соединения 1-3 с образованием пиридина 1-4. Пиридин

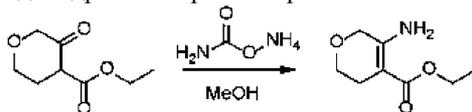
1-4 последовательно деацилируется, хлорируется и карбонилируется с образованием хлорпиридина 1-7. Хлорпиридин 1-7 может быть либо непосредственно конденсирован с ароматической бороновой кислотой, либо сам превращен в бороновую кислоту 1-7А и связан с ароматическим бромидом с образованием соединения 1-8, которое обрабатывается аммиаком с получением 1-9.

Пример 1-1



4-(2,4-Дифторфенил)-5,8-дигидро-6Н-пирано[3,4-б]пиридин-2-карбоксамид

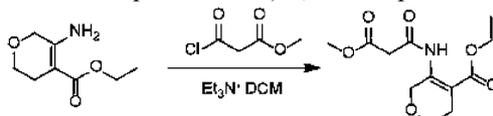
Стадия 1. Этил 5-амино-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-карбоксилат



Смесь метил 5-(3-метокси-3-оксопропил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (3 г, 17,4 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{OC(=O)NH}_2$  (2,65 г, 34,9 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 5:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,17-4,03 (м, 4Н), 3,73 (т,  $J=5,5$  Гц, 2Н), 2,37-2,19 (м, 2Н), 1,24 (т,  $J=7,0$  Гц, 3Н).

Стадия 2. Этил 5-(3-метокси-3-оксопропанамидо)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-карбоксилат



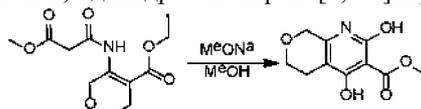
Этил 5-амино-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-карбоксилат (2,6 г, 15 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (6 мл, 45 ммоль) растворяли в DCM (50 мл), добавляли метил 3-хлор-3-оксопропаноат (2,26 г, 16 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали DCM (3×40 мл).

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (30 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_6$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 272,1, найдено, 271,9.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,77 (с, 1Н), 4,17 (кв,  $J=7,0$  Гц, 1Н), 3,79-3,63 (м, 3Н), 3,35 (с, 1Н), 2,38 (т,  $J=5,3$  Гц, 1Н), 1,24 (т,  $J=7,0$  Гц, 3Н).

Стадия 3. Метил 2,4-дигидрокси-6,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-б]пиридин-3-карбоксилат

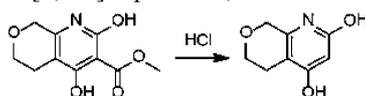


Этил 5-(3-метокси-3-оксопропанамидо)-3,6-дигидро-2Н-пиран-4-карбоксилат (1,15 г, 4 ммоль) растворяли в MeOH (15 мл), добавляли метанолат натрия (0,25 г, 4,6 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) вычислено для ( $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_5$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 225,0, найдено, 225,9.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,18-4,03 (м, 3Н), 3,73 (т,  $J=5,7$  Гц, 2Н), 2,27 (т,  $J=5,7$  Гц, 2Н), 1,24 (т,  $J=7,0$  Гц, 2Н).

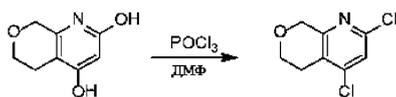
Стадия 4. 6,8-Дигидро-5Н-пирано[3,4-б]пиридин-2,4-диол



Водный раствор HCl (6 М, 2 0 мл, 12 0 ммоль) добавляли к метил 2,4-дигидрокси-6,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-б]пиридин-3-карбоксилату (1 г, неочищенный) и смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) вычислено для ( $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NO}_3$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 168,0, найдено, 167,8.

Стадия 5. 2,4-Дихлор-6,8-дигидро-5Н-пирано[3,4-б]пиридин

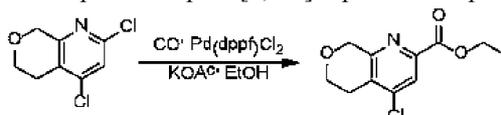


Смесь 6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридин-2,4-диола (0,9 г, неочищенный) и ДМФА (5 мл, 64 ммоль) в фосфорилтрихлориде (4,3 мл, 48,5 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и выливали в ледяную воду, pH смеси доводили до 9 насыщенным водным Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (45 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 100:0-20:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>C<sub>12</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup>, 204,0, найдено, 203,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 (с, 1H), 5,10 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,86 (уш.с, 1H), 3,24-3,12 (м, 2H), 2,52 (д, J=17,4 Гц, 2H), 2,11 (т, J=9,6 Гц, 2H).

Стадия 6. Этил 4-хлор-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридин-2-карбоксилат

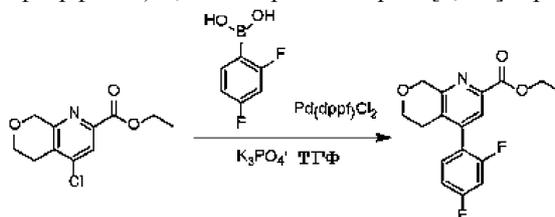


К раствору 2,4-дихлор-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридина (100 мг, 0,49 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли ацетат калия (96 мг, 0,98 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36 мг, 0,049 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь дегазировали и заполняли CO (три раза). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при давлении 50 фунтов/кв. дюйм (~344737,86 Па) при температуре 60°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-20% этилацетат/петролейный эфир при 40 мл/мин) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>ClNO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 242,0, найдено, 241,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,00 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,41 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,01 (т, J=5,9 Гц, 2H), 2,93 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 7. Этил 4-(2,4-дифторфенил)-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридин-2-карбоксилат

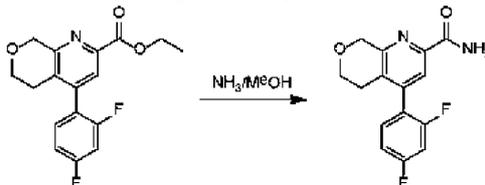


К смеси этил 4-хлор-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридин-2-карбоксилата (100 мг, 0,613 ммоль), (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты (260 мг, 1,65 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (263 мг, 1,24 ммоль) в THF (4,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (51 мг, 0,082 ммоль), и смесь дегазировали и заполняли N<sub>2</sub> (три раза). Смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 320,1, найдено, 319,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,85 (с, 1H), 7,46-7,34 (м, 1H), 7,13 (кв, J=7,7 Гц, 2H), 4,41 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 4,03-3,85 (м, 2H), 2,80-2,66 (м, 2H), 1,39 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 8. 4-(2,4-Дифторфенил)-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридин-2-карбоксамид

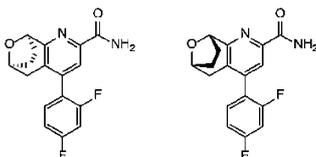


Смесь этил 4-(2,4-дифторфенил)-6,8-дигидро-5H-пирано[3,4-b]пиридин-2-карбоксилата (80 мг, 0,25 ммоль) в NH<sub>3</sub> в MeOH (15 мл, 150 ммоль) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Agela ASB 150×25 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 30% 60% вода (содержащая 0,1% TFA)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 291,1, найдено, 291,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,82 (с, 1H), 7,44-7,32 (м, 1H), 7,18-7,05 (м, 2H), 3,93 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,70 (т, J=5,3 Гц, 2H).

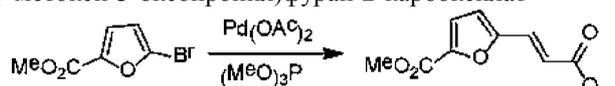
Примеры 1-2А и 1-2В



(6S,9R)-4-(2,4-Дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[б]пиридин-2-карбоксамид и

(6R,9S)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[б]пиридин-2-карбоксамид

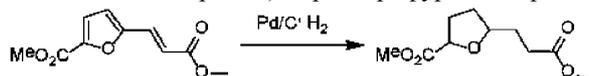
Стадия 1: метил 5-(3-метокси-3-оксопропил)фуран-2-карбоксилат



Смесь метил 5-бромфуран-2-карбоксилата (10 г, 64 ммоль), метилакрлата (16,5 г, 192 ммоль), (MeO)<sub>3</sub>P (0,4 г, 0,32 ммоль), Et<sub>3</sub>N (17 мл, 128 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,36 г, 0,16 ммоль) в ДМФА (120 мл) дегазировали и заполняли N<sub>2</sub> (три раза). Смесь нагревали до 110°C в течение 3 ч. Охлажденную смесь отфильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 5:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (д, J=15, 9 Гц, 1H), 7,20 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,68 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,57 (д, J=15, 9 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,81 (с, 3H).

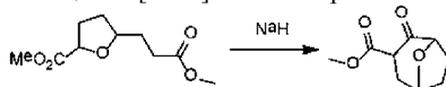
Стадия 2. Метил 5-(3-метокси-3-оксопропил)тетрагидрофуран-2-карбоксилат



К раствору метил 5-(3-метокси-3-оксопропил)фуран-2-карбоксилата (4,7 г, 22 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавляли Pd/C (1 г) (10% по массе) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь дегазировали и заполняли H<sub>2</sub> (три раза). Полученную смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 40 фунтов/кв. дюйм (275790,29 Па) при температуре 50°C в течение 15 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,42 (дд, J=5,0, 8,5 Гц, 1H), 4,07-3,95 (м, 1H), 3,74-3,67 (м, 3H), 3,64 (с, 3H), 2,57-2,36 (м, 2H), 2,20 (кв.д, J=8,4, 12,6 Гц, 1H), 2,11-1,81 (м, 5H), 1,58 (кв.д, J=8,2, 11,9 Гц, 1H).

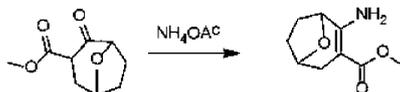
Стадия 3. Метил 2-оксо-8-оксабицикло [3.2.1]октан-3-карбоксилат



К смеси метил 5-(3-метокси-3-оксопропил)тетрагидрофуран-2-карбоксилата (4,6 г, 21 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли NaH (840 мг, 60% в масле) медленно в атмосфере N<sub>2</sub> и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 6 ч. Реакцию гасили NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (60 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 5:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,65-4,48 (м, 1H), 4,41-4,22 (м, 1H), 3,75-3,64 (м, 1H), 2,69 (дд, J=4,9, 15,7 Гц, 1H), 2,40-2,29 (м, 1H), 2,18-2,01 (м, 3H), 1,94-1,72 (м, 2H).

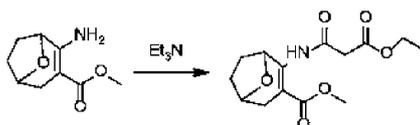
Стадия 4. Метил 2-амино-8-оксабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилат



Смесь метил 2-оксо-8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (2 00 мг, 1,08 ммоль) и NH<sub>4</sub>OAc (770 мг, 10 ммоль) в MeOH перемешивали в герметически закрытом сосуде при 90°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 5:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,52 (т, J=5,0 Гц, 1H), 4,38 (уш.с, 1H), 3,52 (с, 3H), 2,56 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,00-1,82 (м, 5H), 1,58 (т, J=8,2 Гц, 1H).

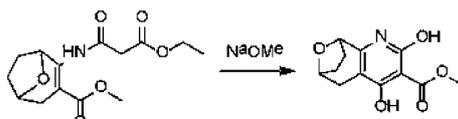
Стадия 5. Метил 2-(3-этокси-3-оксопропанамидо)-8-оксабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилат



Метил 2-амино-8-оксабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилат (490 мг, 2,67 ммоль) и  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,7 мл, 5,3 ммоль) растворяли в DCM (20 мл), добавляли этил-3-хлор-3-оксoproпаноат (481 мг, 3,1 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 2 ч при 20°C. Смесь гасили водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 4:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_6)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 298,1, найдено, 298,1.

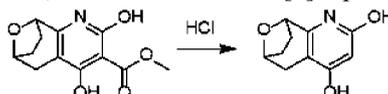
Стадия 6. Метил 2,4-дигидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксициклопента[б]пиридин-3-карбоксилат



Метил 2-(3-этокси-3-оксoproпанамидо)-8-оксабицикло[3.2.1]окт-2-ен-3-карбоксилат (4,8 г, 16 ммоль) растворяли в MeOH (80 мл), добавляли метанолат натрия (368 мг, 16,1 ммоль) и полученный раствор перемешивали в течение 1,5 ч при 80°C. Охлажденную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NO}_5)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 252,1, найдено, 252,0.

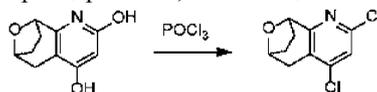
Стадия 7. 6,7,8,9-Тetraгидро-5Н-6,9-эпоксициклопента[б]пиридин-2,4-диол



Водный раствор HCl (20 мл, 120 ммоль, 6 М) добавляли к метил 2,4-дигидрокси-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксициклопента[б]пиридин-3-карбоксилату (1,2 г, 4,8 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. Смесь экстрагировали 3:1 DCM/*i*-PrOH (4×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{NO}_3)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 194,1, найдено, 193,9.

Стадия 8: 2,4-Дихлор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксициклопента[б]пиридин

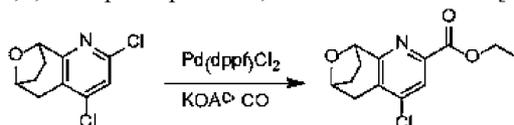


Смесь 6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксициклопента[б]пиридин-2,4-диола (1,2 г, 6,21 ммоль) и ДМФА (6,5 мл, 6,21 ммоль) в фосфорилтрихлориде (8,48 г, 55,3 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Добавляли ДМФА (0,2 мл) и смесь перемешивали при 90°C в течение 15 ч. Охлажденную смесь выливали в ледяную воду и pH доводили до 7 насыщенным  $\text{NaHCO}_3$ . Смесь экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (45 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали, остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 4:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{NO})$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 230,0, найдено, 230,1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29 (с, 1H), 5,10 (д,  $J=6,4$  Гц, 1H), 4,86 (уш.с, 1H), 3,24-3,12 (м, 2H), 2,52 (д,  $J=17,4$  Гц, 2H), 2,11 (т,  $J=9,6$  Гц, 2H).

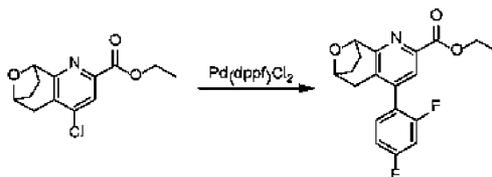
Стадия 9: этил 4-хлор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксициклопента[б]пиридин-2-карбоксилат



К раствору 2,4-дихлор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксициклопента[б]пиридина (330 мг, 1,434 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли ацетат калия (282 мг, 2,87 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (105 мг, 0,143 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь дегазировали и заполняли CO (три раза). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86) при температуре 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-2 0% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClNO}_3)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 268,1, найдено, 268,1.

Стадия 10. Этил 4-(2,4-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидигидропиперидин-2-карбоксилат

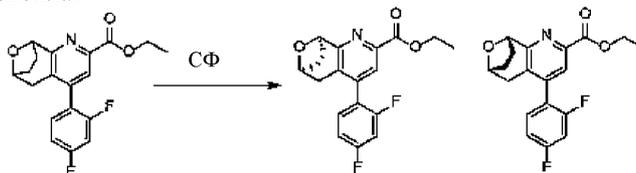


К смеси этил 4-хлор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидигидропиперидин-2-карбоксилата (140 мг, 0,523 ммоль), (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты (165 мг, 1,046 ммоль) и  $K_2CO_3$  (145 мг, 1,046 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли  $PdCl_2(dppf)$  (38,3 мг, 0,052 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли  $N_2$  (три раза), затем нагревали до  $100^\circ C$  в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{19}H_{18}F_2NO_3)$   $[M+H]^+$ , 346,1, найдено, 346,0.

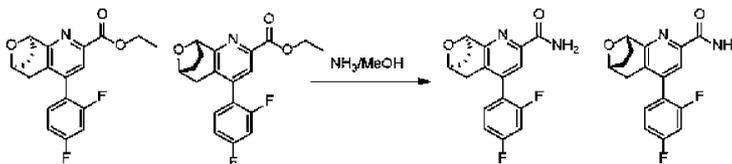
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,86 (с, 1H), 7,21 (д,  $J=6,26$  Гц, 1H), 6,91-7,06 (м, 2H), 5,37 (д,  $J=6,26$  Гц, 1H), 4,73-4,80 (м, 1H), 4,49 (д,  $J=7,04$  Гц, 2H), 3,12-3,22 (м, 1H), 2,20-2,36 (м, 4H), 1,57-1,76 (м, 2H), 1,43 (т,  $J=7,04$  Гц, 3H).

Стадия 11. Этил (6S,9R)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидигидропиперидин-2-карбоксилат и этил (6R,9S)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидигидропиперидин-2-карбоксилат



Рацемический этил 4-(2,4-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидигидропиперидин-2-карбоксилат (100 мг, 0,290 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak AD 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 15-15% EtOH (содержащий 0,05% DEA) в  $CO_2$ ; скорость потока: 60 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 12. (6S,9R)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидигидропиперидин-2-карбоксамида и (6R,9S)-4-(2,4-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидигидропиперидин-2-карбоксамида



Первый энантиомер этил 4-(2,4-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидигидропиперидин-2-карбоксилата (40 мг, 0,116 ммоль) смешивали с аммиаком в MeOH (15 мл, 150 ммоль) и перемешивали при  $20^\circ C$  в течение 17 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{17}H_{15}F_2N_2O_2)$   $[M+H]^+$ , 317, 1, найдено, 317,0.

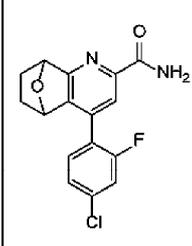
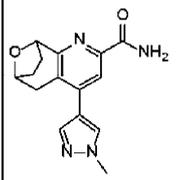
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,82 (с, 1H), 7,31-7,41 (м, 1H), 7,07-7,18 (м, 2H), 5,17 (д,  $J=5,95$  Гц, 1H), 4,75 (т,  $J=5,84$  Гц, 1H), 3,11 (уш.с, 1H), 2,03-2,39 (м, 5H), 1,69 (уш.с, 1H).

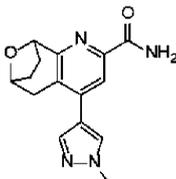
Аналогичная обработка второго энантиомера этил 4-(2,4-дифторфенил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидигидропиперидин-2-карбоксилата давала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

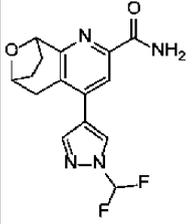
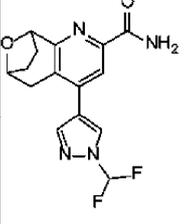
MS (ESI) вычислено для  $(C_{17}H_{15}F_2N_2O_2)$   $[M+H]^+$ , 317,1, найдено, 317,0.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,81 (с, 1H), 7,36 (д,  $J=6,39$  Гц, 1H), 7,07-7,18 (м, 2H), 5,17 (д,  $J=5,95$  Гц, 1H), 4,74 (уш.с, 1H), 3,12 (дд,  $J=17,42, 5,29$  Гц, 1H), 2,03-2,39 (м, 4H), 1,62-1,72 (м, 1H).

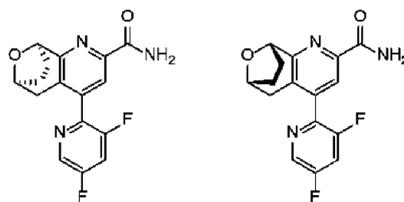
Следующие соединения получали в соответствии с описанными выше методами.

Пример	Структура	Название	MS (ESI) вычислено	MS (ESI) найдено	<sup>1</sup> H ЯМР
1-3А		(6S,9R)- или (6R,9S)-4-(4- хлор-2- фторфенил)- 6,7,8,9- тетрагидро-5Н- 6,9- эпоксциклогеп та [b] пиридин- 2-карбоксамид	333,07	333,0	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,85 (с, 1Н), 7,33-7,45 (м, 3Н), 5,21 (д, J=5,87 Гц, 1Н), 4,78 (т, J=5,48 Гц, 1Н), 3,15
		2-карбоксамид			(дд, J=17,61, 5,09 Гц, 1Н), 2,37 (д, J=17,22 Гц, 1Н), 2,17- 2,31 (м, 2Н), 2,08-2,16 (м, 1Н), 1,66- 1,78 (м, 1Н).
1-3В		(6R,9S)- или (6S,9R)-4-(4- хлор-2- фторфенил)- 6,7,8,9- тетрагидро-5Н- 6,9- эпоксциклогеп та [b] пиридин- 2-карбоксамид	333,07	333,0	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ 7,45 (с, 1Н), 6,92-7,04 (м, 3Н), 4,80 (д, J=5,87 Гц, 1Н), 4,38 (т, J=5,67 Гц, 1Н), 2,75 (дд, J=17,41, 5,28 Гц, 1Н), 1,96 (д, J=17,61 Гц, 1Н), 1,79- 1,91 (м, 2Н), 1,68-1,75 (м, 1Н), 1,25- 1,37 (м, 1Н).
1-4А		(6R,9S)- или (6S,9R)-4-(1- метил-1Н- пирозол-4-ил)- 6,7,8,9- тетрагидро-5Н- 6,9- эпоксциклогеп та [b] пиридин- 2-карбоксамид	285,1	285,1	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,10 (с, 1Н), 7,89 (уш.с, 1Н), 7,82 (с, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 5,88 (уш.с, 1Н), 5,14 (д, J=5,73 Гц, 1Н), 4,78- 4,96 (м, 1Н),

					3,99 (с, 3H), 3,41 (дд, $J=5,18, 16,87$ Гц, 1H), 2,59 (д, $J=16,76$ Гц, 1H), 2,17-2,37 (м, 2H), 1,99- 2,13 (м, 1H), 1,55-1,76 (м, 1H).
1-4В		(6S,9R)- или (6R,9S)-4-(1- метил-1H- пирозол-4-ил)- 6,7,8,9- тетрагидро-5H- 6,9- эпоксциклогеп- та[b]пиридин- 2-карбоксамид	285,1	285,1	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8,10 (с, 1H), 7,97 (уш.с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,29 (уш.с, 1H), 5,15 (д, $J=5,51$ Гц, 1H), 4,73- 4,99 (м, 1H), 4,00 (с, 3H), 3,41 (дд, $J=5,18, 16,87$ Гц, 1H), 2,60 (д, $J=16,98$ Гц, 1H), 2,17-2,36 (м, 2H), 1,98- 2,14 (м, 1H), 1,53-1,76 (м, 1H).

1-5A		(6R,9S)- или (6S,9R)-4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксамид	321,1	321,1	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,12 (с, 2H), 8,04 (уш.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,42 (с, 0,24H), 7,25-7,27 (м, 0,52H), 7,12 (с, 0,24H), 6,74 (уш.с, 1H), 5,19 (д, J=5,73 Гц, 1H), 4,76-5,02 (м, 1H), 3,44 (дд, J=5,29, 16,98 Гц, 1H), 2,60 (д, J=16,98 Гц, 1H), 2,19-2,43 (м, 2H), 1,95-2,15 (м, 1H), 1,54-1,78 (м, 1H).
1-5B		(6S,9R)- или (6R,9S)-4-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5H-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксамид	321,1	321,1	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,12 (д, J=3,09 Гц, 2H), 7,98 (с, 2H), 7,42 (с, 0,24H), 7,25-7,27 (м, 0,54H), 7,12 (с, 0,24H), 6,36 (уш.с, 1H), 5,18 (д, J=5,95 Гц, 1H), 4,78-
					4,98 (м, 1H), 3,44 (дд, J=5,29, 16,98 Гц, 1H), 2,60 (д, J=16,98 Гц, 1H), 2,19-2,43 (м, 2H), 1,98-2,15 (м, 1H), 1,60-1,79 (м, 1H).

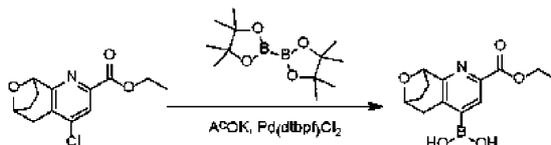
Примеры 1-6А и 1-6В



(6S,9R)-4-(3,5-Дифторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксамид

(6R,9S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксамид

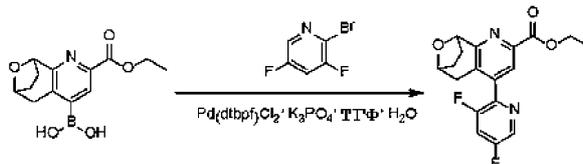
Стадия 1. (2-(Этоксикарбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-4-ил)бороновая кислота



Смесь этил 4-хлор-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксилата (пример 1-2 стадия 9) (200 мг, 0,75 ммоль), 4,4,4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1900 мг, 7,5 ммоль), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (48,7 мг, 0,08 ммоль) и AcOK (220 мг, 2,2 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 100×19 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 28-58% вода (содержащая 0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>BNO<sub>5</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 278,1, найдено, 277,9.

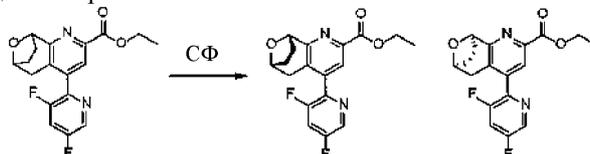
Стадия 2. Этил 4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксилат



Смесь (2-(этоксикарбонил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-4-ил)бороновой кислоты (100 мг, 0,361 ммоль), 2-бром-3,5-дифторпиридина (140 мг, 0,722 ммоль), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (23,5 мг, 0,04 ммоль) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (230 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ (5 мл) и Н<sub>2</sub>О (1 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм, 4 мкм; подвижная фаза: 41-61% вода (содержащая 0,1% TFA)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением продукта.

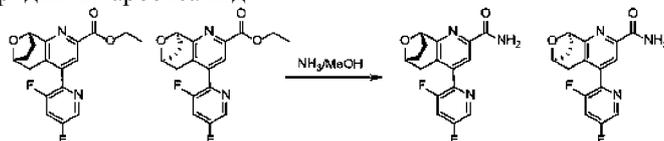
MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 347,1, найдено, 346,9.

Стадия 3. Этил (6R,9S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксилат и этил (6S,9R)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксилат



Рацемический этил 4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксилат (30 мг, 0,087 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak AD 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 45% EtOH (содержащая 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 80 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 4. (6R,9S)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксамид и (6S,9R)-4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксциклогепта[b]пиридин-2-карбоксамид



Раствор одного энантиомера этил 4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидиклогепта[b]пиридин-2-карбоксилата (12 мг, 0,035 ммоль) в аммиаке (10М в MeOH) (20 мл) перемешивали при 26°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм, 4 мкм; подвижная фаза: 25-45% вода (содержащая 0,1% TFA)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением одного энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 318,1, найдено, 317,9.

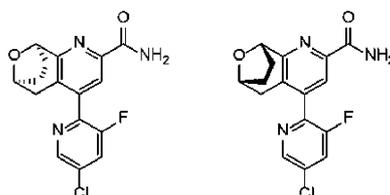
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,79 (т, J=8,38 Гц, 1H), 5,19 (д, J=5,95 Гц, 1H), 4,68-4,79 (м, 1H), 3,25 (дд, J=5,40, 17,75 Гц, 1H), 2,48 (д, J=17,86 Гц, 1H), 2,07-2,32 (м, 4H), 1,71 (уш.с, 1H).

Аналогичная обработка другого энантиомера этил 4-(3,5-дифторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидиклогепта[b]пиридин-2-карбоксилата давала другой энантиомер указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 318,1, найдено, 317,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,79 (т, J=8,16 Гц, 1H), 5,19 (д, J=5,51 Гц, 1H), 4,65-4,80 (м, 1H), 3,20-3,27 (м, 1H), 2,48 (д, J=17,42 Гц, 1H), 2,16-2,31 (м, 2H), 2,05-2,16 (м, 1H), 1,71 (уш.с, 1H).

Примеры 1-7А и 1-7В



(6S,9R)-4-(5-Хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидиклогепта[b]пиридин-2-карбоксамид

(6R,9S)-4-(5-хлор-3-фторпиридин-2-ил)-6,7,8,9-тетрагидро-5Н-6,9-эпоксидиклогепта[b]пиридин-2-карбоксамид

Указанные в заголовке соединения получали в соответствии с методом, аналогичным описанному в примерах 1-6А и 1-6В, с заменой 2-бром-5-хлор-3-фторпиридина на 2-бром-3,5-дифторпиридин.

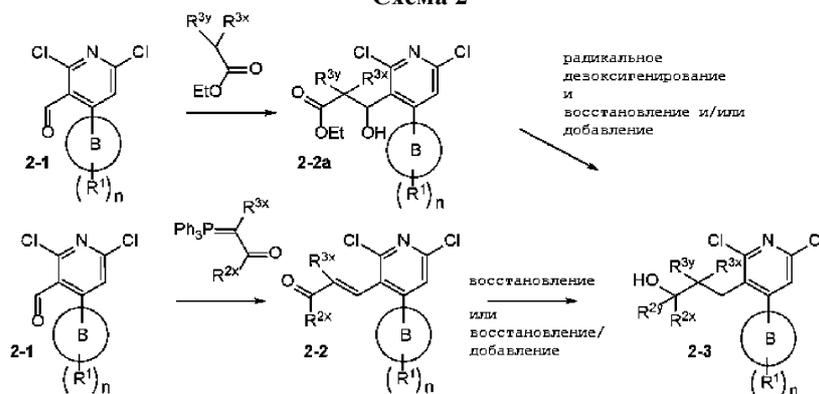
Энантиомер 1: MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 334,07, найдено, 333,8.

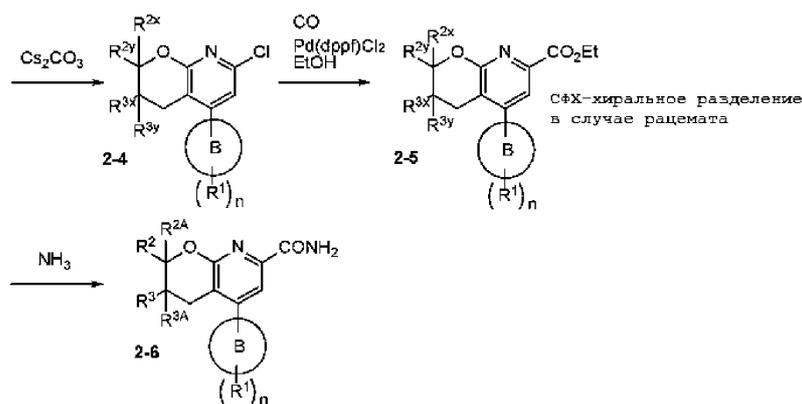
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (с, 1H), 7,94-8,00 (м, 2H), 5,18 (д, J=5,87 Гц, 1H), 4,73 (т, J=5,67 Гц, 1H), 3,20-3,26 (м, 1H), 2,48 (д, J=17,61 Гц, 1H), 2,17-2,27 (м, 2H), 2,08 (т, J=9,78 Гц, 1H), 1,63-1,75 (м, 1H).

Энантиомер 2: MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClFN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 334,07, найдено, 333,8.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (с, 1H), 7,93-8,00 (м, 2H), 5,17 (д, J=6,26 Гц, 1H), 4,73 (т, J=5,87 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=17,80, 5,28 Гц, 1H), 2,47 (д, J=18,00 Гц, 1H), 2,12-2,30 (м, 2H), 2,04-2,12 (м, 1H), 1,63-1,75 (м, 1H).

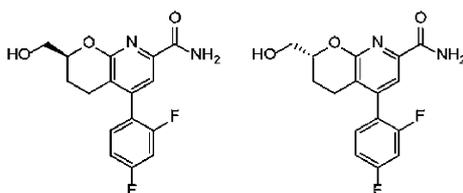
## Схема 2





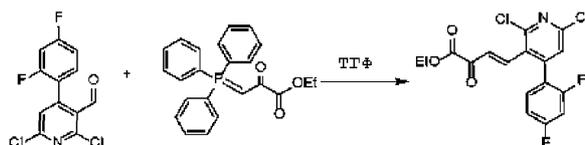
Соединения формулы (I) (где на схеме  $2 R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}$ , кольцо B, n и каждый  $R^1$  являются такими, как описано в формуле (I), и где  $R^{2x}, R^{2y}, R^{3x}, R^{3y}$  соответствуют  $R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}$  или могут быть преобразованы способами, известными специалистам в данной области техники, в  $R^2, R^{2A}, R^3, R^{3A}$  соответственно) могут быть получены в соответствии со схемой 2 путем реакции Виттига с альдегидом 2-1 с последующим восстановлением (и/или добавлением при необходимости) и циклизацией соединения 2-3 с образованием бицикла 2-4. Альтернативно, соединение 2-3 может быть получено путем алкилирования альдегида 2-1 с последующим радикальным дезоксигенированием и дальнейшим восстановлением (и/или добавлением при необходимости). Бицикл 2-4 последовательно карбонилируют и обрабатывают аммиаком с получением соединения 2-6. Взаимодействия в углеродной цепи соединений 2-2 и 2-3 и/или в группе  $R^{2x}, R^{2y}, R^{3x}, R^{3y}$  соединений 2-2, 2-2a, 2-3 или 2-4 могут использоваться для внесения дальнейших изменений в бициклическое ядро или его заместители.

Примеры 2-1A и 2-1B



(S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид  
и

(R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид  
Стадия 1. Этил (E)-4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-оксобут-3-еноат (промежуточное соединение 2-2)

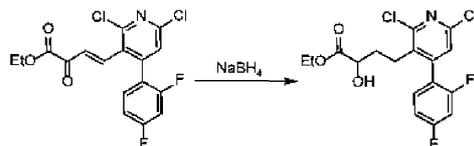


К перемешиваемому раствору 2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)никотинальдегида (промежуточное соединение 2-1, 500 мг, 1,7 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли этил 2-оксо-3-(трифенилфосфоранилиден)-пропаноат (653 мг, 1,7 ммоль) при 15°C, затем раствор перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 24 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-5% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{17}H_{12}Cl_2F_2NO_3) [M+H]^+$ , 386,0, найдено, 385,9.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,72 (д,  $J=16,4$  Гц, 1H), 7,25-7,19 (м, 2H), 7,02 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 6,96-6,87 (м, 1H), 6,82 (д,  $J=16,4$  Гц, 1H), 4,34-4,25 (м, 2H), 1,33 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Стадия 2. Этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-гидроксибутаноат (промежуточное соединение 2-3)



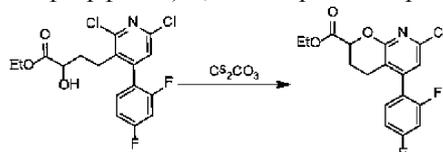
К раствору (E)-этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-оксобут-3-еноата, полученного на стадии 1 (1,1 г, 2,85 ммоль), в этаноле (20 мл) добавляли  $NaBH_4$  (0,11 г, 2,85 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 25 мин. Реакцию гасили водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл), объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концен-

трировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 24 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 5-15% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 390,0, найдено, 389,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,13 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04-6,88 (м, 2H), 4,28-3,98 (м, 3H), 2,79-2,54 (м, 2H), 1,99-1,69 (м, 2H), 1,24 (т, J=7,2 Гц, 3H).

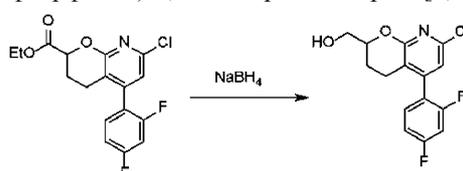
Стадия 3. Этил 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат



Смесь этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-гидроксибутаноата (промежуточное соединение 2-3, 450 мг, 1,2 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (751 мг, 2,3 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) перемешивали при 90°C в течение 2,5 ч. Смесь разбавляли в воде (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-20% этилацетат/петролейный эфир при 30 мл/мин) с получением продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,14 (м, 1H), 7,02-6,87 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,96 (т, J=4,9 Гц, 1H), 4,25 (кв.кв., J=7,2, 10,8 Гц, 2H), 2,50 (уш.с, 2H), 2,25-2,10 (м, 2H), 1,33-1,17 (м, 3H).

Стадия 4. (7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метанол

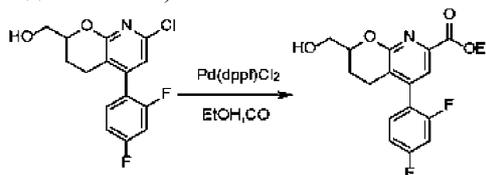


К перемешиваемому раствору этил 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (300 мг, 0,85 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (32 мг, 0,85 ммоль) при 20°C и смесь перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч. Добавляли NaBH<sub>4</sub> (32 мг, 0,85 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Чтобы погасить реакцию, добавляли ацетон (1 мл), затем смесь растворяли в воде (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×60 мл), объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 30-70% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 312,0, найдено, 311,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,17 (м, 1H), 7,03-6,90 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,46-4,29 (м, 1H), 4,01-3,85 (м, 1H), 3,85-3,69 (м, 1H), 2,68 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,54-2,43 (м, 1H), 2,16 (т, J=6,8 Гц, 1H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,89-1,75 (м, 1H).

Стадия 5. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат (промежуточное соединение 2-4)

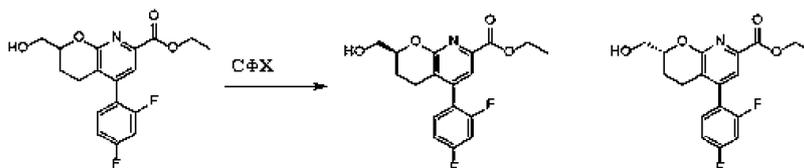


К перемешиваемому раствору (7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метанола (160 мг, 0,51 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (38 мг, 0,05 ммоль) и ацетат калия (101 мг, 1,0 ммоль) при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь дегазировали и заполняли CO (три раза). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) при температуре 80°C в течение 20 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 30-80% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 350,1, найдено, 350,1.

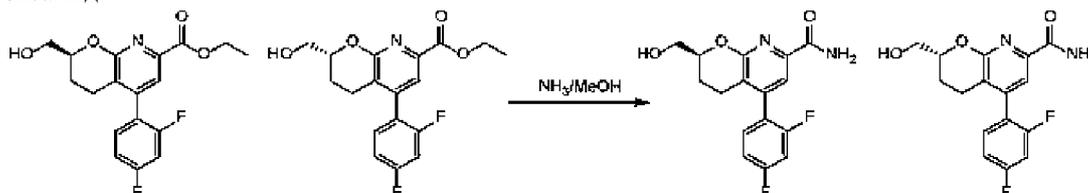
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (с, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,10-6,89 (м, 2H), 4,53-4,32 (м, 3H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,86-3,74 (м, 1H), 2,60 (д, J=17,2 Гц, 1H), 2,25 (т, J=6,6 Гц, 1H), 2,02-1,80 (м, 2H), 1,41 (т, J=7,2 Гц, 3H)

Стадия 6. Этил (S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат и этил (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат



Рацемический этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]-пиридин-7-карбоксилат (60 мг, 0,17 ммоль) разделяли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak Whelk 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 40-40% MeOH (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 60 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 7. (S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид и (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид



Раствор первого энантиомера этил (S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (25 мг, 0,07 ммоль) в аммиаке (10М в MeOH) (10 мл) и перемешивали при 26°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 4:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, [321,1], найдено, [321,0].

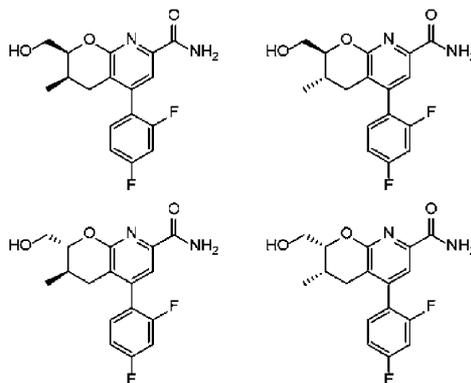
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 4,59-4,32 (м, 1H), 3,79-3,77 (м, 2H), 2,83-2,75 (м, 1H), 2,59-2,55 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,75-1,73 (м, 1H).

Аналогичная обработка второго энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата давала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, [321,1], найдено, [321,0].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (с, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,15-7,12 (м, 2H), 4,36-4,34 (м, 1H), 3,8 (с, 2H), 2,84-2,76 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,80-1,75 (м, 1H).

Примеры 2-2A, 2-2B, 2-2C и 2-2D



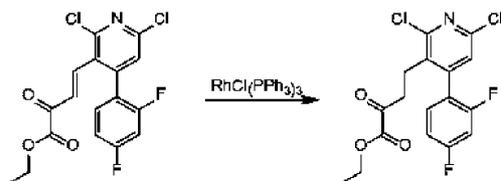
(2S,3R)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид,

(2S,3S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид,

(2R,3R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид,

(2R,3S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид

Стадия 1. Этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-оксобутаноат

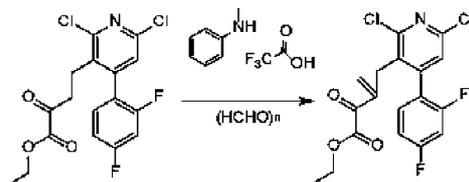


Раствор (Е)-этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-оксобут-3-еноата (промежуточное соединение 2-2, 1,6 г, 4,14 ммоль) и хлорида трис-(трифенилфосфин)родия(I) (0,77 г, 0,83 ммоль) в ТГФ (20 мл) и трет-бутанол (20,00 мл) перемешивали при 35°C в атмосфере  $H_2$  при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) в течение 1,5 ч. Раствор концентрировали в вакууме, остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 24 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью [0-5]% этилацетат/петролейный эфир при 35 мл/мин) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{17}H_{14}Cl_2F_2NO_3) [M+H]^+$ , 389,1, найдено, 387,7.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,05-7,22 (м, 2H), 6,84-6,99 (м, 2H), 4,22 (кв,  $J=7,04$  Гц, 2H), 2,94-3,05 (м, 2H), 2,83 (д,  $J=7,43$  Гц, 2H), 1,24-1,33 (м, 3H).

Стадия 2. Этил 3-((2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)метил)-2-оксобут-3-еноат

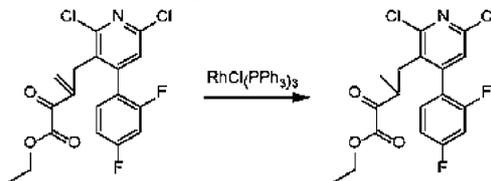


К раствору этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-оксобутаноата (3 г, 7,73 ммоль) и трифторацетат N-метиланилина (6,84 г, 31 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли параформальдегид (234 мг, 7,7 ммоль), затем смесь перемешивали при 70°C в атмосфере  $N_2$  в течение 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 50:1-10:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{18}H_{14}Cl_2F_2NO_3) [M+H]^+$ , 400,2, найдено: 399,9.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,21 (с, 1H), 7,09-7,17 (м, 1H), 6,88-7,00 (м, 2H), 6,21 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 4,34 (кв,  $J=7,06$  Гц, 2H), 3,62 (уш.с, 2H), 1,36 (т,  $J=7,06$  Гц, 3H).

Стадия 3. Этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метил-2-оксобутаноат

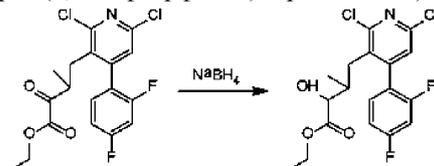


Раствор этил 3-((2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил) метил)-2-оксобут-3-еноата (750 мг, 1,87 ммоль) и хлорида трис-(трифенилфосфин)родия(I) (347 мг, 0,38 ммоль) в ТГФ (15 мл) и трет-бутанол (15,00 мл) перемешивали при 40°C в атмосфере  $H_2$  при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) в течение 2 ч. Раствор концентрировали в вакууме, остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-5% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{18}H_{16}Cl_2F_2NO_3) [M+H]^+$ , 402,1, найдено, 401,9.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,10-7,17 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,86-6,98 (м, 2H), 4,13-4,20 (м, 2H), 2,37-3,20 (м, 3H), 1,13-1,32 (м, 6H).

Стадия 4. Этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-гидрокси-3-метилбутаноат

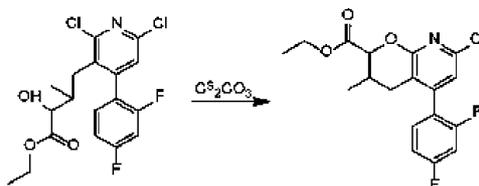


К раствору этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метил-2-оксобутаноата (470 мг, 1,169 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли  $NaBH_4$  (30 мг, 0,79 ммоль) при 0°C в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Затем смесь выливали в 15 мл насыщенного водного раствора  $NH_4Cl$ . Водный слой экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (насыщ. 10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Неочищенное соединение очищали хроматографией на силикагеле. (ISCO®; 4 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{18}H_{18}Cl_2F_2NO_3) [M+H]^+$ , 404,0, найдено, 403,9.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,03-7,17 (м, 2H), 6,83-6,98 (м, 2H), 4,01-4,22 (м, 3H), 2,41-2,87 (м, 3H), 1,11-1,27 (м, 6H).

Стадия 5. Этил 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат

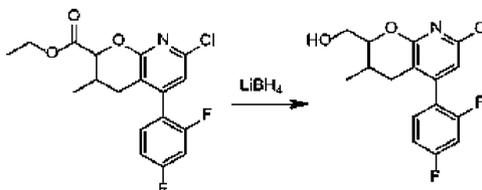


К раствору этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-гидрокси-3-метилбутаноата (410 мг, 1,01 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли  $Cs_2CO_3$  (661 мг, 2,03 ммоль), реакционную смесь перемешивали при  $85^\circ C$  в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 20:1-5:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{18}H_{17}ClF_2NO_3) [M+H]^+$ , 368,0, найдено, 368,0.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,11-7,23 (м, 1H), 6,83-7,02 (м, 3H), 4,59-4,86 (м, 1H), 4,13-4,32 (м, 2H), 2,11-2,67 (м, 3H), 1,23-1,27 (м, 3H), 0,96-1,09 (м, 3H).

Стадия 6. (7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метанол

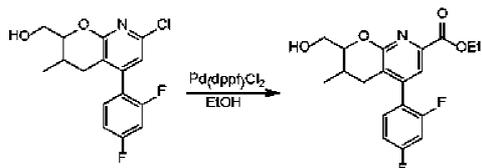


К раствору этил 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (310 мг, 0,84 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли  $LiBH_4$  (73,4 мг, 3,37 ммоль) и смесь перемешивали при  $20^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  в течение 1 ч. Смесь выливали в 15 мл насыщенного водного раствора  $NH_4Cl$ . Водный слой экстрагировали  $EtOAc$  (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (насыщ. 10 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и фильтрат упаривали. Неочищенную смесь очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-40% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{16}H_{15}ClF_2NO_2) [M+H]^+$ , 326,1, найдено, 325,9.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,15-7,23 (м, 1H), 6,88-7,02 (м, 2H), 6,83 (д,  $J=3,52$  Гц, 1H), 3,86-4,04 (м, 2H), 3,66-3,85 (м, 1H), 2,16-2,48 (м, 3H), 0,86-1,05 (м, 3H).

Стадия 7. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат

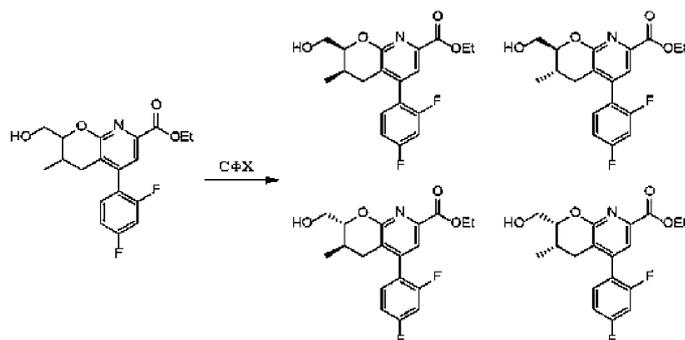


К раствору (7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метанола (210 мг, 0,65 ммоль), ацетат калия (190 мг, 1,93 ммоль) в сухом  $EtOH$  (50 мл) добавляли  $Pd(dppf)Cl_2$  (70,8 мг, 0,10 ммоль) в атмосфере  $CO$ . Реакционную смесь перемешивали при  $70^\circ C$  в атмосфере  $CO$  при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) в течение 14 ч. Раствор концентрировали в вакууме, остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-70% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{19}H_{20}F_2NO_4) [M+H]^+$ , 364,1, найдено, 364,3.

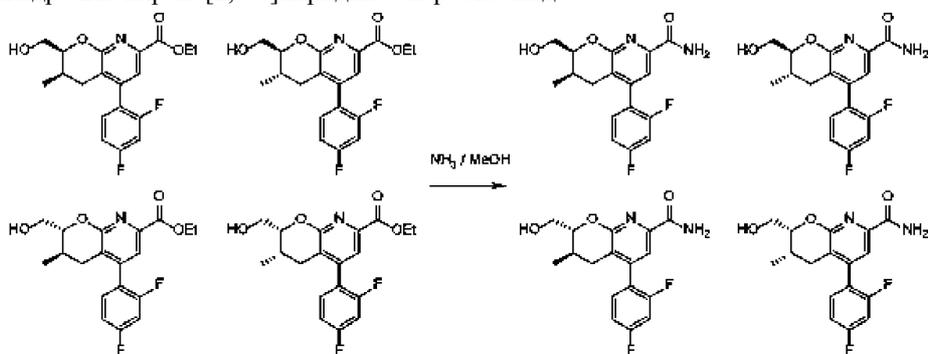
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,66 (д,  $J=2,65$  Гц, 1H), 7,19-7,25 (м, 1H), 6,87-7,06 (м, 2H), 4,45 (кв,  $J=7,06$  Гц, 2H), 3,92-4,15 (м, 2H), 3,69-3,88 (м, 1H), 2,20-2,63 (м, 2H), 2,05-2,14 (м, 1H), 1,41 (т,  $J=7,06$  Гц, 3H), 0,88-1,09 (м, 3H).

Стадия 8. Этил (2S,3R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат, этил (2S,3S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат, этил (2R,3R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат и этил (2R,3S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат (промежуточные соединения 2-5A, 2-5B, 2-5C, 2-5D)



Диастереомерный этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат (30 мг, 0,083 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak Whelk-01 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 40-40% MeOH (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 60 мл/мин) с получением четырех изомеров указанных в заголовке соединений.

Стадия 9. (2*S*,3*R*)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид, (2*S*,3*S*)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид, (2*R*,3*R*)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид, (2*R*,3*S*)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид



Раствор одного расщепленного изомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (8 мг, 0,028 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм, 4 мкм; подвижная фаза: 42-62% вода (содержащая 0,1% TFA)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением одного изомера указанного в заголовке соединения.

Изомер 1: MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 335,0, найдено, 334,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 (с, 1H), 7,29-7,45 (м, 1H), 7,02-7,19 (м, 2H), 4,00-4,09 (м, 1H), 3,90-3,99 (м, 1H), 3,77-3,89 (м, 1H), 2,53-2,67 (м, 1H), 2,40-2,52 (м, 1H), 2,05 (д, J=16,32 Гц, 1H), 1,05 (д, J=6,39 Гц, 3H).

Аналогичная обработка других изомеров этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата обеспечивала другие изомеры указанного в заголовке соединения.

Изомер 2: MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 335,0, найдено, 334,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,65-7,82 (м, 2H), 7,18-7,24 (м, 1H), 6,86-7,08 (м, 2H), 5,98-6,18 (м, 1H), 4,47 (уш.с, 1H), 3,92-4,05 (м, 1H), 3,77-3,88 (м, 1H), 2,76-2,94 (м, 1H), 2,19-2,42 (м, 2H), 0,94 (д, J=6,39 Гц, 3H).

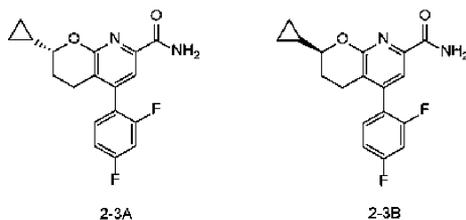
Изомер 3: MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 335,0, найдено, 334,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55 (с, 1H), 7,29-7,44 (м, 1H), 6,99-7,21 (м, 2H), 3,98-4,07 (м, 1H), 3,89-3,97 (м, 1H), 3,77-3,87 (м, 1H), 2,51-2,63 (м, 1H), 2,38-2,50 (м, 1H), 1,97-2,13 (м, 1H), 1,03 (д, J=6,65 Гц, 3H).

Изомер 4: MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 335,0, найдено, 334,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (уш.с, 2H), 7,13-7,18 (м, 1H), 6,78-6,99 (м, 2H), 5,82 (уш.с, 1H), 4,41 (уш.с, 1H), 3,86-4,08 (м, 1H), 3,75 (д, J=9,00 Гц, 1H), 2,68-2,96 (м, 1H), 2,15-2,40 (м, 2H), 0,87 (д, J=5,87 Гц, 3H).

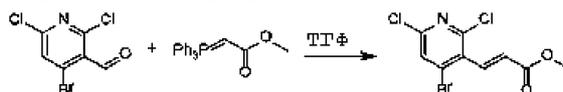
Примеры 2-3А и 2-3В



2-3А: (R)-2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-в]пиридин-7-карбоксамид и

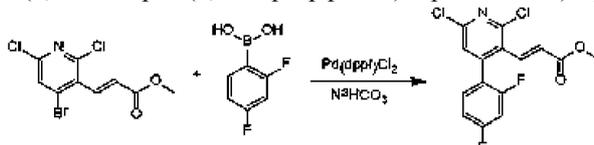
2-3В: (S)-2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-в]пиридин-7-карбоксамид

Стадия 1. (Е)-Метил 3-(4-бром-2,6-дихлорпиридин-3-ил)акрилат



Раствор 4-бром-2,6-дихлорникотинальдегида (6 г, 23,8 ммоль) и метил 2-(трифенилфосфоранил)ацетата (9,5 г, 30 ммоль) в ТГФ (150 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 2 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 20:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

Стадия 2. (Е)-Метил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)акрилат



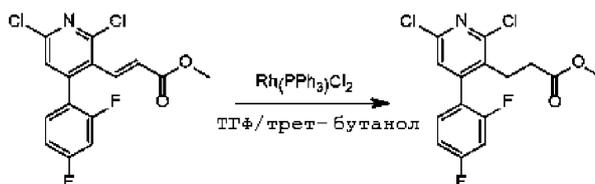
Смесь (Е)-метил 3-(4-бром-2,6-дихлорпиридин-3-ил)акрилата.

(6,5 г, 21 ммоль), (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты (3,3 г, 21 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,5 г, 2,1 ммоль) и NaHCO<sub>3</sub> (3,5 г, 42 ммоль) в смеси 1,4-диоксан/вода (50 мл/10 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (смесь 20:1 петролейный эфир/этилацетат с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 344,0, найдено, 344,2.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (д, J=16 Гц, 1H), 6,96-7,20 (м, 2H), 6,86-6,92 (м, 2H), 5,90 (м, 1H), 3,71 (с, 3H).

Стадия 3. Метил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропаноат (промежуточное соединение 2-6)

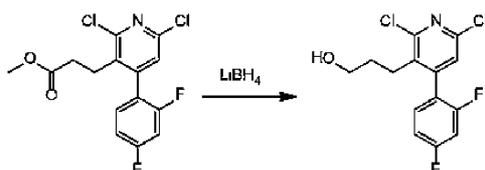


Раствор Rh(PPh<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (1,35 г, 1,46 ммоль) и (Е)-метил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)акрилата (2,5 г, 7,3 ммоль) в ТГФ/трет-бутанол (20 мл/20 мл) перемешивали при 40°C в атмосфере H<sub>2</sub> при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) в течение 12 ч. MeOH удаляли при пониженном давлении и неочищенный остаток очищали хроматографией на силикагеле (5:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 346,0, найдено, 346,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,10-7,17 (м, 2H), 6,92-7,01 (м, 2H), 3,58 (с, 3H), 2,86-2,90 (м, 2H), 2,44-2,48 (м, 2H).

Стадия 4. 3-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил) пиридин-3-ил)пропан-1-ол



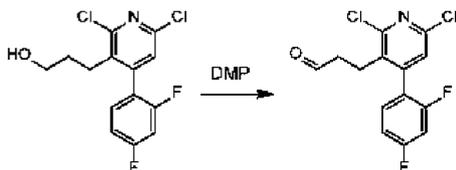
К раствору метил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропаноата (850 мг, 2,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли LiBH<sub>4</sub> (68,2 мг, 9,82 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 18°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилаце-

татом (30 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup>, 318,0, найдено, 318,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,15-7,22 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,91-7,03 (м, 2H), 3,49-3,55 (м, 2H), 2,66 (уш.с, 2H), 1,68 (уш.с, 2H).

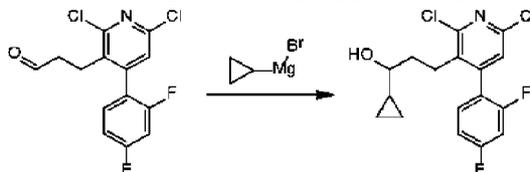
Стадия 5. 3-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропаналь (промежуточное соединение 2-7)



К раствору 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ола (525 мг, 1,65 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли DMP (840 мг, 1,980 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесью концентрировали в вакууме, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 15% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup>, 316,0, найдено, 315,9.

Стадия 6. 1-Циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ол

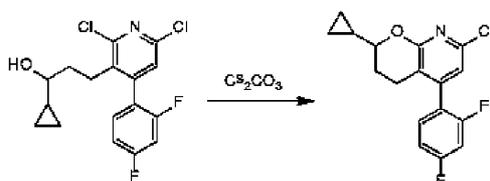


К раствору 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропаналь (350 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (15 мл) при 0°C добавляли циклопропилмагния бромид (4,4 мл, 2,2 ммоль). Смесью перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (30 мл). Смесью экстрагировали этилацетатом (20 мл×3), объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 15% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup>, 358,1, найдено, 357,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,07-7,15 (м, 1H), 7,04 (с, 1H), 6,83-6,95 (м, 2H), 3,40 (с, 2H), 2,60-2,69 (м, 2H), 1,52 (уш.с, 1H), 0,66 (дд, J=4,41, 8,16 Гц, 1H), 0,35 (д, J=7,94 Гц, 2H), 0,07-0,15 (м, 1H), -0,02-0,06 (м, 1H).

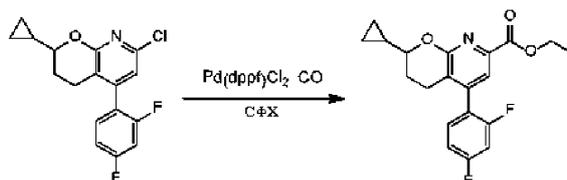
Стадия 7. 7-Хлор-2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин



Смесью 1-циклопропил-3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропан-1-ола (250 мг, 0,698 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (568 мг, 1,745 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Смесью концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 15% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup>, 322,0, найдено, 321,9.

Стадия 5. Этил 2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат

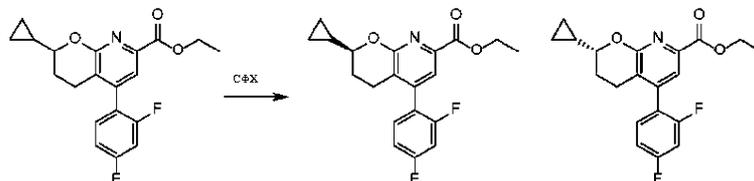


Смесью 7-хлор-2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридина (180 мг, 0,56 ммоль), ацетата калия (110 мг, 1,1 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (82 мг, 0,11 ммоль) в EtOH (15 мл) переме-

шивали при 80°C в атмосфере CO при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 20% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

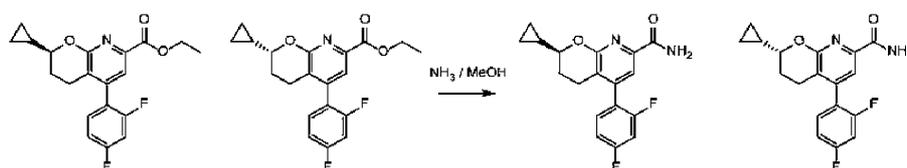
MS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>Na) [M+Na]<sup>+</sup>, 382,1, найдено, 382,0.

Стадия 8. Этил (S)-2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат и этил (R)-2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат



Рацемический этил 2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат (160 мг, 0,45 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak AD 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 40-40% EtOH (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 65 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 9. (S)-2-Циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамида и (R)-2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамида



Раствор первого энантиомера этил 2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (70 мг, 0,20 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (15 мл) перемешивали при 19°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм, 4 мкм; подвижная фаза: 50% -70% вода (содержащая 0,1% TFA)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

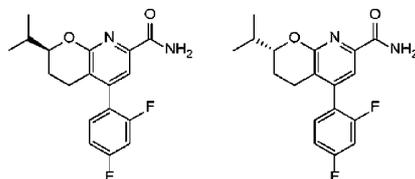
MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 331,1, найдено, 331,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,18 (с, 1H), 6,96-7,06 (м, 1H), 6,69-6,80 (м, 2H), 3,28 (т, J=8,27 Гц, 1H), 2,31-2,43 (м, 1H), 2,17-2,28 (м, 1H), 1,79 (д, J=13,67 Гц, 1H), 1,38-1,51 (м, 1H), 0,72-0,84 (м, 1H), 0,13-0,34 (м, 3H), -0,01-0,08 (м, 1H).

Аналогичная обработка второго энантиомера этил 2-циклопропил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата давала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,19 (с, 1H), 6,96-7,05 (м, 1H), 6,70-6,79 (м, 2H), 3,28 (т, J=8,38 Гц, 1H), 2,31-2,44 (м, 1H), 2,15-2,28 (м, 1H), 1,79 (д, J=13,89 Гц, 1H), 1,37-1,51 (м, 1H), 0,72-0,83 (м, 1H), 0,13-0,34 (м, 3H), -0,02-0,07 (м, 1H).

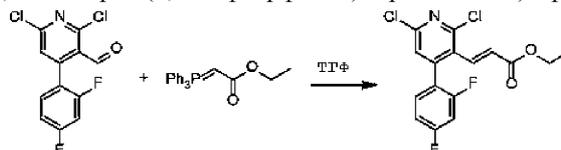
Примеры 2-4А и 2-4В



(S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамида и

(R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b] пиридин-7-карбоксамида

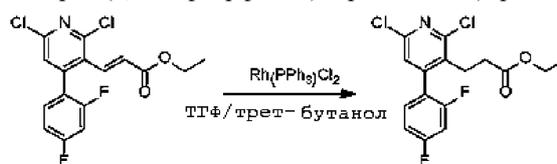
Стадия 1. (E)-этил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)акрилат



Раствор 2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)никотинальдегида (6 г, 21 ммоль) и этил 2-(трифенилфосфоранилиден)ацетата (8,7 г, 25 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (смесь 10:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{16}H_{12}Cl_2F_2NO_2)$   $[M+H]^+$ , 358,0, найдено, 358,2.

Стадия 2. Этил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропаноат

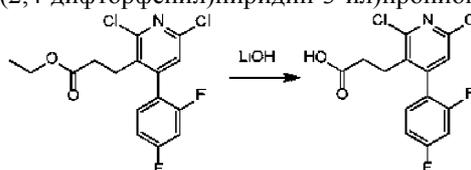


Раствор  $Rh(PPh_3)Cl_2$  (5,8 г, 6,3 ммоль) и (E)-этил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)акрилата (7,5 г, 21,0 ммоль) в ТГФ/трет-бутанол (50 мл/50 мл) перемешивали при 50°C в атмосфере  $H_2$  при давлении 40 фунтов/кв.дюйм (275790,29 Па) в течение 12 ч. MeOH удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (смесь 10:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{16}H_{14}Cl_2F_2NO_2)$   $[M+H]^+$ , 360,0, найдено, 360,2.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,32-7,38 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 2H), 4,01 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 2,89 (м, 2H), 2,43 (т,  $J=8,4$  Гц, 2H), 1,14 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

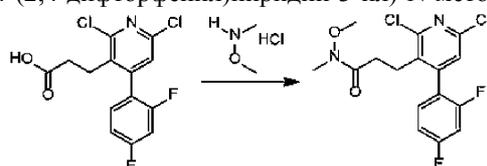
Стадия 3. 3-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропионовая кислота



Этил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропаноат (0,6 г, 1,7 ммоль) растворяли в (40 мл) (ТГФ: $H_2O$  = 3:1). Смесь перемешивали при 25°C. Затем к раствору добавляли LiOH (0,21 г, 5,1 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и pH доводили до 5 моногидратом лимонной кислоты. Смесь экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3) и сушили над безводным  $Na_2SO_4$ . Объединенные органические слои концентрировали с получением продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{14}H_{10}Cl_2F_2NO_2)$   $[M+H]^+$ , 332,0, найдено, 331,9.

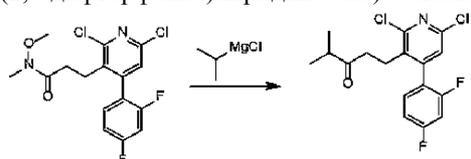
Стадия 4. 3-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-N-метокси-N-метилпропанамид



К раствору 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропионовой кислоты (0,5 г, 1,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли NATU (0,76 г, 2 ммоль), затем TEA (0,45 г, 4,5 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин. Потом к смеси добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (0,2 г, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{16}H_{15}Cl_2F_2O_2)$   $[M+H]^+$ , 375,0, найдено, 374,9.

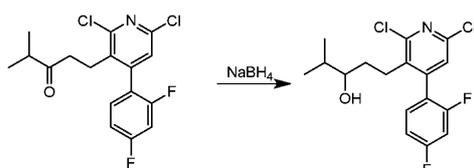
Стадия 5. 1-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-метилпентан-3-он



К раствору 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-N-метокси-N-метилпропанамид (0,5 г, 1,3 ммоль) в ТГФ (20 мл) при 0°C в атмосфере  $N_2$  добавляли по каплям хлорид изопропилмагния (1,3 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл $\times$ 3). Объединенные органические фазы промывали HCl (1 M, 2 $\times$ 20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над  $Na_2SO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{17}H_{16}Cl_2F_2NO)$   $[M+H]^+$ , 358,0, найдено, 357,9.

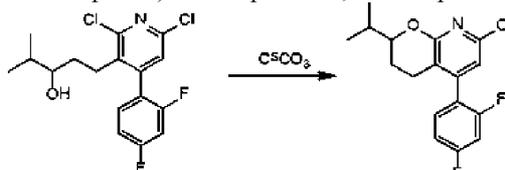
Стадия 6. 1-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-метилпентан-3-он



К раствору 1-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-метилпентан-3-она (0,14 г, 0,39 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{OH}$  (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{NaBH}_4$  (0,015 г, 0,4 ммоль). Смесь перемешивали при  $0^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}) [\text{M}+\text{H}]^+$ , 360,1, найдено, 359,9.

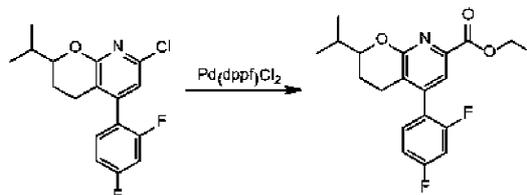
Стадия 7. 7-Хлор-5-(2,4-диметилфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин



К раствору 1-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-метилпентан-3-ола в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) добавляли  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0,2 г, 0,6 ммоль) и смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 10 ч. Раствор выливали в  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:10 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,18-7,07 (м, 1H), 6,96-6,80 (м, 2H), 6,72 (с, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 2,64-2,46 (м, 1H), 2,42-2,30 (м, 1H), 2,00-1,81 (м, 2H), 1,66-1,47 (м, 1H), 1,05-0,90 (м, 6H).

Стадия 8. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат

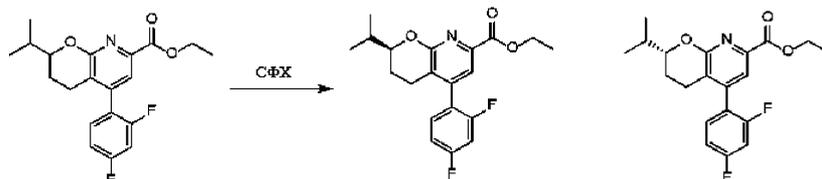


К раствору 7-хлор-5-(2,4-диметилфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридина (0,1 г, 0,29 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (15 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (0,021 г, 0,029 ммоль) и  $\text{KOAc}$  (0,058 г, 0,58 ммоль). Смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{CO}$  в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:4 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{NO}_3) [\text{M}+\text{H}]^+$ , 362,0, найдено, 361,9.

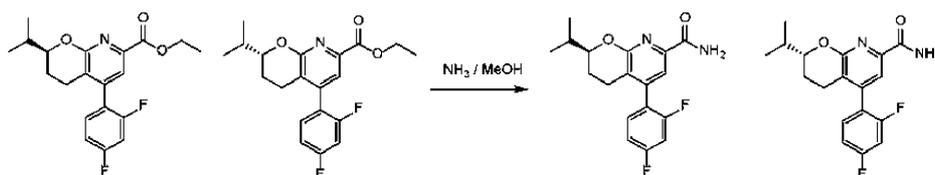
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (с, 1H), 7,27-7,13 (м, 1H), 7,03-6,82 (м, 2H), 4,40 (кв,  $J=7,3$  Гц, 2H), 3,98 (дд,  $J=5,7, 9,2$  Гц, 1H), 2,79-2,44 (м, 2H), 2,11-1,82 (м, 3H), 1,72-1,54 (м, 1H), 1,37 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,11-0,93 (м, 6H).

Стадия 9. Этил (S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат и этил (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат



Рацемический этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат (90 мг, 0,25 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak AD 250 $\times$ 30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 40-40%  $\text{EtOH}$  (содержащий 0,05% DEA) в  $\text{CO}_2$ ; скорость потока: 65 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 10. (S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксамид и этил (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат



Раствор первого энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (40 мг, 0,11 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (20 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 333,1, найдено, 332,9.

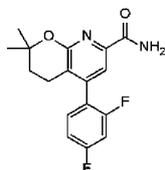
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,46 (уш.с, 1H), 7,35-7,24 (м, 1H), 7,09-6,97 (м, 2H), 3,96 (дд, J=5,6, 9,2 Гц, 1H), 2,76-2,60 (м, 1H), 2,54-2,39 (м, 1H), 2,00-1,82 (м, 2H), 1,67-1,47 (м, 1H), 0,99 (дд, J=6,8, 16,8 Гц, 6H).

Аналогичная обработка второго энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-изопропил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата давала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

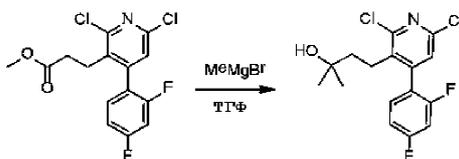
MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 333,1, найдено, 332,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,56 (уш.с, 1H), 7,43-7,34 (м, 1H), 7,18-7,06 (м, 2H), 4,05 (дд, J=5,4, 9,4 Гц, 1H), 2,87-2,68 (м, 1H), 2,64-2,49 (м, 1H), 2,13-1,91 (м, 2H), 1,77-1,59 (м, 1H), 1,09 (дд, J=6,7, 16,6 Гц, 6H).

Пример 2-5



5-(2,4-Дифторфенил)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид  
Стадия 1. 4-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метилбутан-2-ол

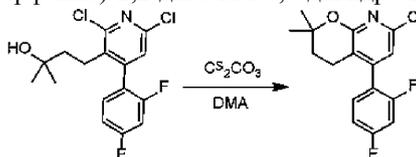


К раствору метил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропаноата (промежуточное соединение 2-6, 110 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> по каплям добавляли метилмагния бромид (0,64 мл, 1,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Затем смесь экстрагировали этилацетатом (10 мл×3). Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup>, 346,0, найдено, 345,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22-7,14 (м, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,04-6,91 (м, 2H), 2,64 (уш.с, 2H), 1,53 (д, J=3,9 Гц, 2H), 1,09 (с, 6H).

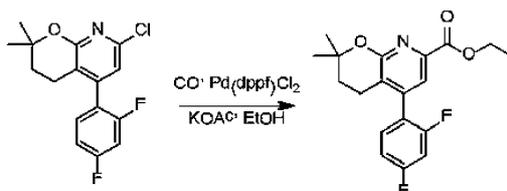
Стадия 2. 7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин



Смесь 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метилбутан-2-ола (65 мг, 0,19 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (120 мг, 0,38 ммоль) в DMA (5 мл) перемешивали при 120°C в течение 19 ч. Реакционную смесь промывали водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением продукта, который очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup>, 310,1, найдено, 310,1.

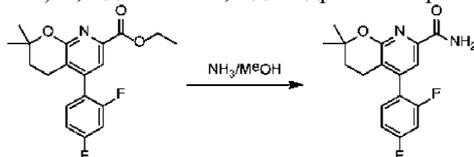
Стадия 3. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат



К раствору 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридина (25 мг, 0,08 ммоль) и ацетата калия (15,8 мг, 0,16 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dppf) (11,8 мг, 0,016 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь дегазировали и заполняли CO (три раза). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) при 80°C в течение 30 ч. Катализатор отфильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:5 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 348,1, найдено, 348,5.

Стадия 4. 5-(2,4-Дифторфенил)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид

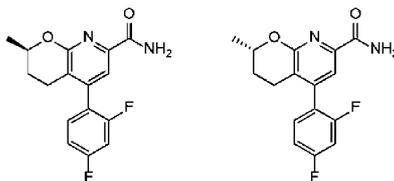


Раствор 5-(2,4-дифторфенил)-2,2-диметил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (15 мг, 0,05 ммоль) в NH<sub>3</sub>/MeOH (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали препаративной ТСХ (силикагель, этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 319,1, найдено, 318,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,55 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,19-7,07 (м, 1H), 2,66 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,84 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,43 (с, 6H).

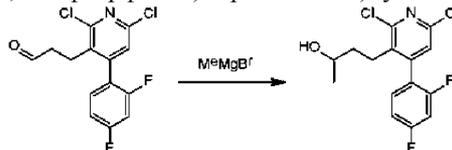
Примеры 2-6А и 2-6В



(*R*)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид и

(*S*)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид

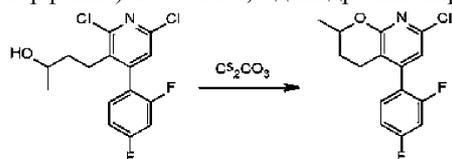
Стадия 1. 4-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)бутан-2-ол



К раствору 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)пропаналя (промежуточное соединение 2-7, 270 мг, 0,85 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли бромид метилмагния (1,7 мл, 5,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г, колонка SeraFlash®, элюирование смесью 0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup>, 332,0, найдено, 331,9.

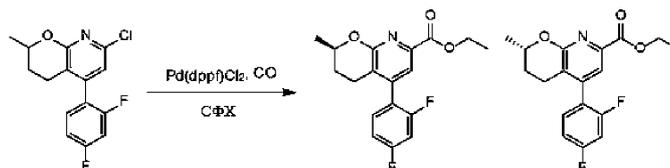
Стадия 2. 7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин



Смесь 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)бутан-2-ола (200 мг, 0,60 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (392 мг, 1,20 ммоль) в MeCN (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 22 ч. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл×3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме и очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:3 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>2</sub>NO) [M+H]<sup>+</sup>, 296,1, найдено, 296,1.

Стадия 3. Этил (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат и этил (S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат

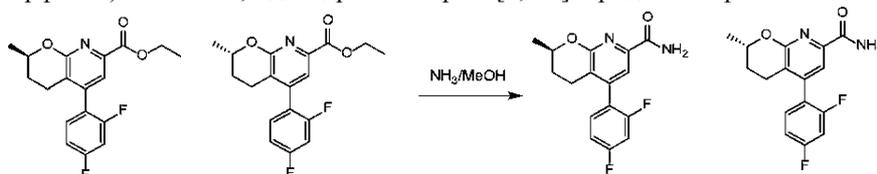


К раствору 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридина (120 мг, 0,41 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли ацетат калия (80 мг, 0,81 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (30 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь дегазировали и заполняли CO (три раза). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) при 70°C в течение 7 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 5:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением рацемического продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 334,1, найдено, 334,1.

Рацемический этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak Whelk-01 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 40-40% MeOH (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 50 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 4. (R)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид и (S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид



Раствор первого энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (35 мг, 0,11 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (20 мл) перемешивали при 15°C в течение 15 ч. Смесь концентрировали в вакууме очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм, 4 мкм; подвижная фаза: 43-63% вода (содержащая 0,1% TFA)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 305,1, найдено, 305,0.

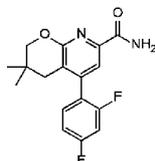
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79-7,66 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,03-6,88 (м, 2H), 5,81 (уш.с, 1H), 4,50-4,38 (м, 1H), 2,75 (уш.с, 1H), 2,56 (д, J=16,5 Гц, 1H), 2,07-1,97 (м, 1H), 1,76-1,59 (м, 1H), 1,52 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Аналогичная обработка второго энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата давала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 305,1, найдено, 305,0.

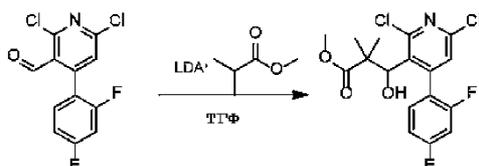
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (с, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,03-6,88 (м, 2H), 5,66 (уш.с, 1H), 4,50-4,39 (м, 1H), 2,73 (уш.с, 1H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,07-1,97 (м, 1H), 1,76-1,62 (м, 1H), 1,52 (д, J=6,2 Гц, 3H).

Пример 2-7



5-(2,4-Дифторфенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид

Стадия 1. Метил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропанат



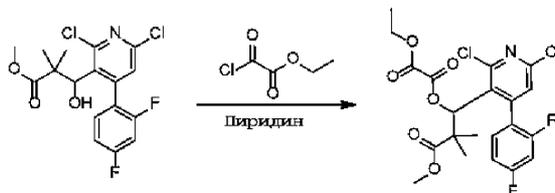
К раствору метилизобутирата (1,7 г, 17 ммоль) в ТГФ (20 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> при -60°C добавляли LDA (8,35 мл, 16,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 0,5 ч. Медленно в течение 30 мин добавляли 2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)никотинальдегид (промежуточное соединение

2-1, 4 г, 14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $-60^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г, колонка SepsFlash®, элюирование смесью 10%-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_3)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 390,0, найдено, 389,9.

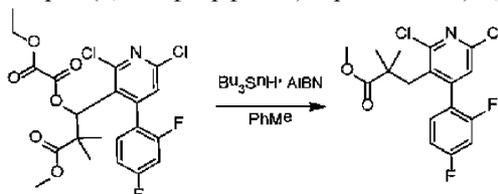
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51-7,32 (м, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,15-6,96 (м, 2H), 3,60 (с, 3H), 1,02-0,91 (м, 6H).

Стадия 2. 1-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил этилоксалат



Смесь 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноата (1,2 г, 3,1 ммоль), этил 2-хлор-2-оксоацетата (830 мг, 6,1 ммоль) и пиридина (478 мг, 6,1 ммоль) в  $\text{DCM}$  (20 мл) перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

Стадия 3. Метил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноат

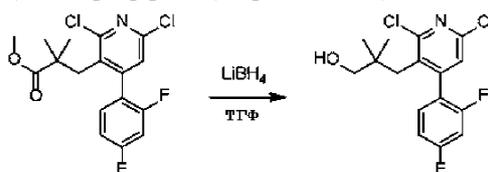


К смеси 1-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метокси-2,2-диметил-3-оксопропил этил оксалата (750 мг, 1,5 ммоль) и  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (890 мг, 3,1 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли AIBN (75 мг, 0,46 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 5:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_2)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 374,0, найдено, 374,0.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19-7,12 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,99-6,83 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,27-3,12 (м, 1H), 3,05-2,89 (м, 1H), 0,88 (д,  $J=10,6$  Гц, 6H).

Стадия 4. 3-(2,6-Дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-ол

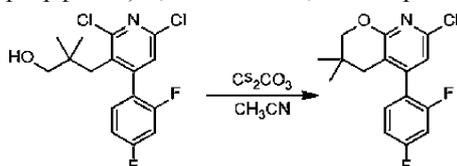


К раствору метил 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметилпропаноата (130 мг, 0,34 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли  $\text{LiBH}_4$  (14,5 мг, 0,66 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь перемешивали при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч, затем гасили насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO})$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 346,0, найдено, 345,9.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,19-7,13 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,99-6,83 (м, 2H), 3,09 (уш.с, 2H), 2,99-2,85 (м, 1H), 2,73 (уш.с, 1H), 0,61 (уш.с, 6H).

Стадия 5. 7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин



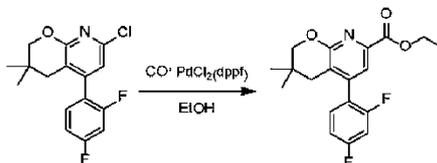
Смесь 3-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-ола (100 мг,

0,29 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (190 мг, 0,58 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл) перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO})$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 310,0, найдено, 310,1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,22-7,13 (м, 1H), 7,01-6,88 (м, 2H), 6,80 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 2,26 (уш.с, 2H), 0,96 (с, 6H).

Стадия 6. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат

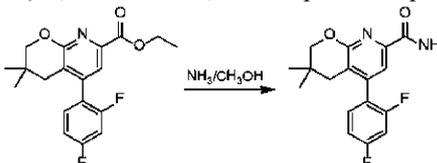


К раствору 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридина (60 мг, 0,19 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли ацетат калия (98 мг, 0,58 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (28 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесью дегазировали и заполняли CO (три раза). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) при  $70^\circ\text{C}$  в течение 8 ч. Смесью концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 5:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_3)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 348, 1, найдено, 348,0.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,63 (с, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,05-6,90 (м, 2H), 4,43 (кв,  $J=7,1$  Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 1,41 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,99 (с, 6H).

Стадия 7. 5-(2,4-Дифторфенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид

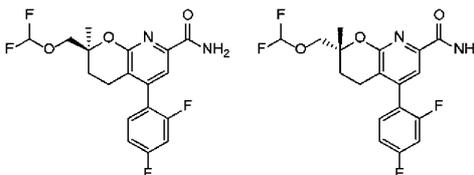


Смесь этил 5-(2,4-дифторфенил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (50 мг, 0,14 ммоль) и аммиака в MeOH (15 мл, 150 ммоль) перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесью концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 319,1, найдено, 319,1.

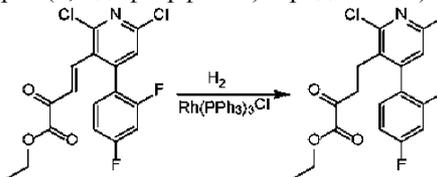
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,57 (с, 1H), 7,42-7,32 (м, 1H), 7,19-7,08 (м, 2H), 4,04 (с, 2H), 2,43 (с, 2H), 1,93 (с, 2H), 0,99 (с, 6H).

Примеры 2-8А и 2-8В



(S)-2-((Дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид

Стадия 1. Этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-оксобутаноат



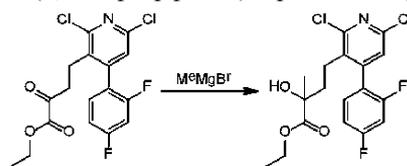
К перемешиваемому раствору этил (E)-4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-оксобут-3-еноата (промежуточное соединение 2-2, 2,1 г, 5,44 ммоль) в ТГФ (20 мл) и трет-бутанол (20 мл) добавляли хлорид трис-(трифенилфосфин)родия(I) (1,0 г, 1,1 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$ , раствор перемешивали при  $40^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{H}_2$  при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) в течение 19 ч. Смесью концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-3% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_3)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 388,0, найдено, 388,0.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23-7,16 (м, 1H), 7,14 (с, 1H), 7,06-6,91 (м, 2H), 4,34-4,22 (м, 2H), 3,16-

2,98 (м, 2H), 2,90 (д, J=6,8 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,1 Гц, 3H).

Стадия 2. Этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-гидрокси-2-метилбутаноат

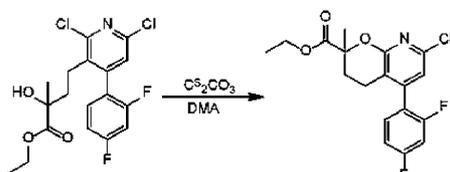


К раствору этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-оксобутаноата (670 мг, 1,73 ммоль) в ТГФ (18 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> медленно по каплям добавляли MeMgBr (0,54 мл, 1,73 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл×2). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 406,2, найдено 405,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27-7,18 (м, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,09-6,95 (м, 2H), 4,28-4,18 (м, 1H), 4,18-4,07 (м, 1H), 3,09 (с, 1H), 2,79 (дт, J=3,8, 12,9 Гц, 1H), 2,48 (дт, J=4,8, 12,9 Гц, 1H), 1,95 (дт, J=4,5, 12,8 Гц, 1H), 1,81-1,68 (м, 1H), 1,35 (с, 3H), 1,33-1,26 (м, 3H).

Стадия 3. Этил 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоксилат

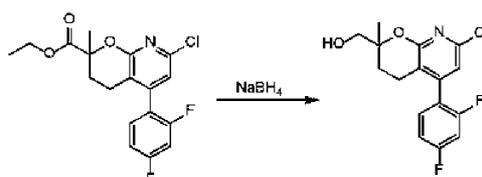


К раствору этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-гидрокси-2-метилбутаноата (270 мг, 0,66 ммоль) в DMA (5 мл), добавляли Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (429 мг, 1,32 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли N<sub>2</sub> три раза. Смесь перемешивали при 100°C в течение 100 мин. Раствор выливали в воду (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (25 мл×2). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 368,0, найдено 367,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,17-7,07 (м, 1H), 6,95-6,81 (м, 2H), 6,78 (с, 1H), 4,25-4,07 (м, 2H), 2,95-2,83 (м, 1H), 2,46-2,25 (м, 3H), 1,64 (с, 3H), 1,14 (т, J=7,3 Гц, 3H).

Стадия 4. (7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метанол

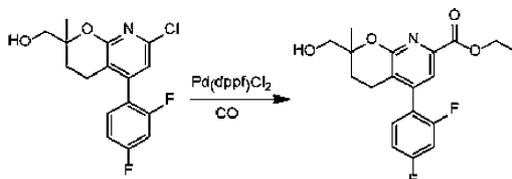


К раствору этил 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоксилата (166 мг, 0,45 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли NaBH<sub>4</sub> (34,8 мг, 0,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. К смеси добавляли ацетон (1 мл), растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 10-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 326,0, найдено 325,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,25-7,19 (м, 1H), 7,04-6,90 (м, 2H), 6,85 (с, 1H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,67-3,57 (м, 1H), 2,56-2,43 (м, 1H), 2,08-1,94 (м, 1H), 1,76-1,65 (м, 1H), 1,36 (с, 3H), 1,29-1,21 (м, 1H).

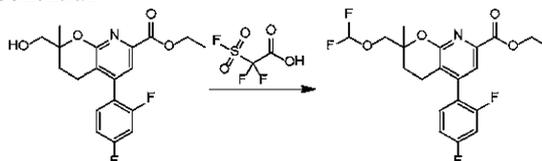
Стадия 5. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат



К смеси (7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метанола (106 мг, 0,326 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (24 мг, 0,03 ммоль) в EtOH (30 мл) в атмосфере аргона добавляли KOAc (63,9 мг, 0,652 ммоль). Смесь дегазировали и заполняли аргоном три раза. Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) при 70°C в течение 24 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 10-60% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 364,1, найдено 364,0.

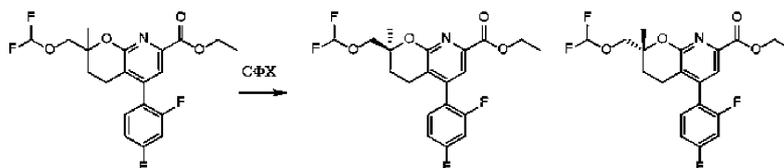
Стадия 6. Этил 2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат



К перемешиваемому раствору этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (70 мг, 0,193 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) при 25°C в атмосфере N<sub>2</sub> добавляли иодид меди (7,34 мг, 0,04 ммоль) и 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (68,6 мг, 0,39 ммоль). Раствор перемешивали при 50°C в течение 30 мин. Дополнительную порцию 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусной кислоты (137 мг, 0,771 ммоль) добавляли при 50°C и раствор перемешивали при 50°C в течение 40 мин. Раствор выливали в насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл×2), объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 2:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением продукта.

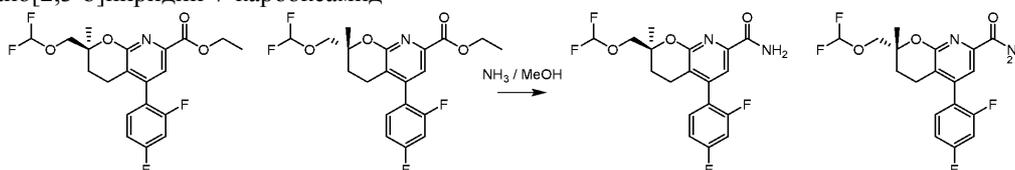
MS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 414,1, найдено 414,0.

Стадия 7. Этил (S)-2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат и этил (R)-2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат



Рацемический этил 2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат (22,8 мг, 0,055 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak AY 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 10-10% EtOH (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 60 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 8. (S)-2-((Дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид и (R)-2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид



Раствор первого энантиомера этил 2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (10 мг, 0,024 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (20 мл) перемешивали при 25°C в течение 18 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм, 4 мкм; подвижная фаза: 50-70% вода (содержащая 0,1% TFA)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 385,1, найдено 385,0.

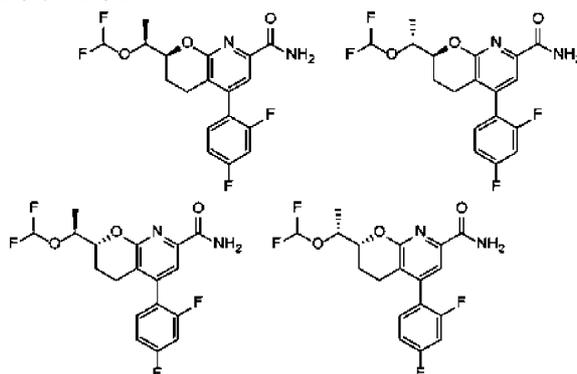
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (уш.с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,07-6,87 (м, 2H), 6,66 (уш.с, 1H), 6,53-6,07 (м, 1H), 4,08-3,87 (м, 2H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,91-1,73 (м, 1H), 1,48 (с, 3H).

Аналогичная обработка второго энантиомера этил 2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-2-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата давала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 385,1, найдено 385,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,92 (уш.с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,29 (уш.с, 1H), 7,07-6,90 (м, 2H), 6,78

(уш.с, 1H), 6,59-6,02 (м, 1H), 4,08-3,86 (м, 2H), 2,10-1,96 (м, 1H), 1,90-1,75 (м, 1H), 1,48 (с, 3H).  
Примеры 2-9А, 2-9В, 2-9С и 2-9D



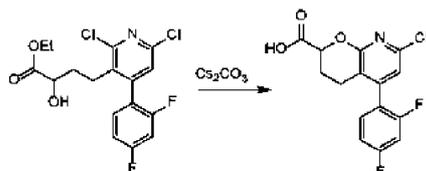
(S)-2-((S)-1-(Диформетокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид,

(S)-2-((R)-1-(диформетокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид,

(R)-2-((S)-1-(диформетокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид и

(R)-2-((R)-1-(диформетокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид

Стадия 1. 7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоновая кислота (промежуточное соединение 3-2)

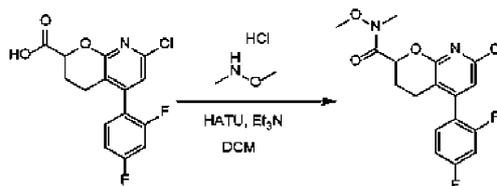


К раствору этил 4-(2,6-дихлор-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-гидроксипуаноата (промежуточное соединение 2-3, 1,15 г, 2,9 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 г, 5,8 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (15 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Смесь выливали в воду (60 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл). pH водной фазы довели до ~4 лимонной кислотой и экстрагировали EtOAc (40 мл×3). Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали на следующей стадии без очистки.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 325,9 найдено, 325,9.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,08 (м, 2H), 7,03-6,85 (м, 2H), 4,98 (дд, J=3,9, 6,7 Гц, 1H), 2,78-2,43 (м, 2H), 2,36-2,07 (м, 2H).

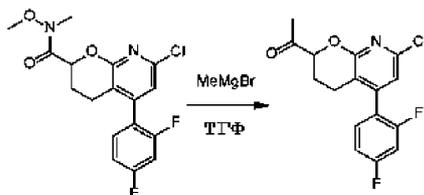
Стадия 2. 7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-N-метокси-N-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



Смесь 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (0,8 г, 2,5 ммоль), N,O-диметилгидроксиламингидрохлорида (264 мг, 2,7 ммоль), HATU (1,02 г, 2,7 ммоль) и Et<sub>3</sub>N (720 мг, 7,35 ммоль) в DCM (15 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл×3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 369,0, найдено, 369,1.

Стадия 3. 1-(7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)этанол

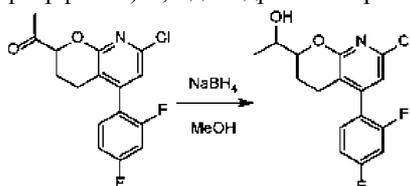


К раствору 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-N-метокси-N-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоксиамида (400 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям MeMgBr (0,4 мл, 1,2 ммоль) при  $-65^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при  $-65^{\circ}\text{C}$ . Реакцию гасили насыщенным водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл) и экстрагировали EtOAc (200 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 5:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{NO}_2)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 324,0, найдено, 324,1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23-7,14 (м, 1H), 7,03-6,85 (м, 3H), 4,77-4,56 (м, 1H), 2,69-2,53 (м, 1H), 2,52-2,42 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,26-2,13 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 1H).

Стадия 4. 1-(7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)этанол

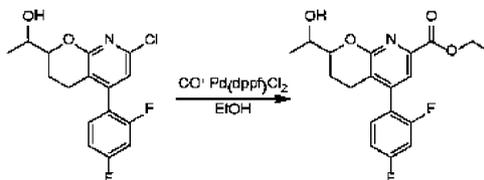


Смесь 1-(7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)этанона (130 мг, 0,40 ммоль) и  $\text{NaBH}_4$  (16 мг, 0,40 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Реакционную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 5:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}_2)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 326,0, найдено, 325,8.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25-7,16 (м, 1H), 7,04-6,90 (м, 2H), 6,85 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 4,25-4,01 (м, 2H), 2,56-2,42 (м, 1H), 2,04 (с, 1H), 2,03-1,91 (м, 1H), 1,35-1,29 (м, 3H).

Стадия 5. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат

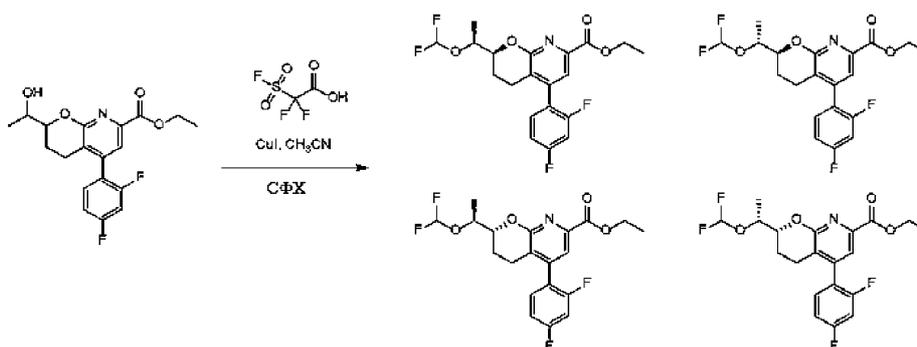


К раствору 1-(7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)этанола (130 мг, 0,4 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли ацетат калия (117 мг, 1,2 ммоль) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$  (29 мг, 0,05 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь дегазировали и заполняли CO (три раза). Полученную смесь перемешивали в атмосфере CO при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па) при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 4 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-20% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_4)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 364, 1, найдено, 364,1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,58 (с, 1H), 7,46-7,35 (м, 1H), 7,23-7,03 (м, 2H), 4,44-4,34 (м, 2H), 4,20-4,05 (м, 1H), 4,02-3,87 (м, 1H), 2,79 (дтд,  $J=6,0, 11,9, 17,5$  Гц, 1H), 2,66-2,53 (м, 1H), 2,22-2,02 (м, 1H), 1,83-1,68 (м, 1H), 1,42-1,29 (м, 6H).

Стадия 6. Этил (S)-2-((S)-1-(дифторметокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат, этил (S)-2-((R)-1-(дифторметокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат, этил (R)-2-((S)-1-(дифторметокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат и этил (R)-2-((R)-1-(дифторметокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат



К раствору этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (85 мг, 0,23 ммоль) и CuI (17 мг, 0,09 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (3 мл) добавляли по каплям 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (200 мг, 1,13 ммоль) при 45°C в атмосфере N<sub>2</sub> и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50°C. Реакцию гасили насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (5 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 5:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением двух диастереомеров продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 414,1, найдено, 414,0 и MS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 414,1, найдено, 414,0.

Каждую диастереомерную смесь энантиомеров расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak Whelk-01 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 45-45% EtOH (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 60 мл/мин) с получением четырех изомеров продукта.

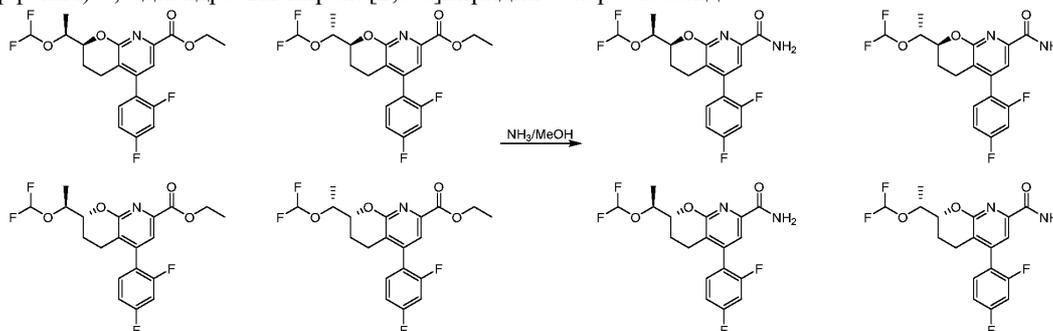
Изомер 1: MS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 414,1, найдено, 414,1.

Изомер 2: MS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 414,1, найдено, 414,1.

Изомер 3: MS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 414,1, найдено, 414,1

Изомер 4: MS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 414,1, найдено, 414,1

Стадия 7. (S)-2-((S)-1-(Дифторметокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид, (S)-2-((R)-1-(дифторметокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид, (R)-2-((S)-1-(дифторметокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид и (R)-2-((R)-1-(дифторметокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид



Раствор первого изомера этил 2-(1-(дифторметокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (10 мг, 0,023 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (15 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением первого изомера указанного в заголовке соединения.

Изомер 1: MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 385,1, найдено, 385,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,59 (с, 1H), 7,45-7,35 (м, 1H), 7,20-7,07 (м, 2H), 6,77-6,31 (м, 1H), 4,54-4,43 (м, 1H), 4,34 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,82 (ддд, J=5,7, 12,2, 17,4 Гц, 1H), 2,59 (дд, J=2,2, 17,4 Гц, 1H), 2,05 (тд, J=2,6, 13,9 Гц, 1H), 1,88-1,73 (м, 1H), 1,45 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Аналогичная обработка других изомеров этил 2-(1-(дифторметокси)этил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата обеспечивала другие изомеры указанного в заголовке соединения.

Изомер 2: MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 385,1, найдено, 385,1.

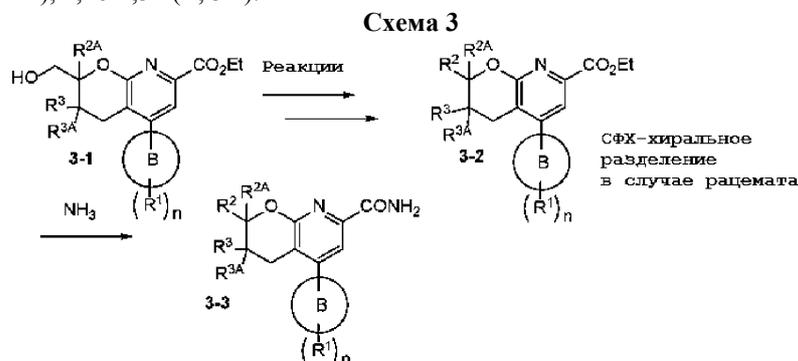
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,58 (уш.с, 1H), 7,44-7,33 (м, 1H), 7,21-7,03 (м, 2H), 6,77-6,26 (м, 1H), 4,45 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,39-4,26 (м, 1H), 2,90-2,72 (м, 1H), 2,67-2,49 (м, 1H), 2,04 (д, J=9,4 Гц, 1H), 1,85-1,69 (м, 1H), 1,44 (д, J=6,3 Гц, 3H).

Изомер 3: MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 385,1, найдено, 385,1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,58 (с, 1H), 7,46-7,31 (м, 1H), 7,12 (кв,  $J=7,7$  Гц, 2H), 6,75-6,26 (м, 1H), 4,53-4,42 (м, 1H), 4,31 (д,  $J=11,0$  Гц, 1H), 2,79 (ддд,  $J=5,7, 12,1, 17,4$  Гц, 1H), 2,67-2,51 (м, 1H), 2,14 (дд,  $J=2,7, 11,0$  Гц, 1H), 1,84-1,65 (м, 1H), 1,50-1,37 (м, 3H).

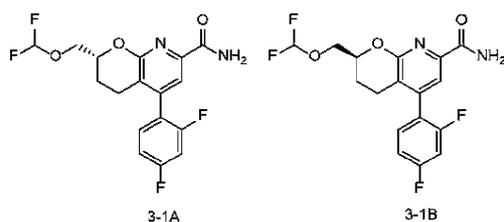
Изомер 4: MS (ESI) вычислено для ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_3$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 385,1, найдено, 385,1.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,58 (с, 1H), 7,45-7,32 (м, 1H), 7,23-7,02 (м, 2H), 6,81-6,23 (м, 1H), 4,58-4,41 (м, 1H), 4,30 (д,  $J=10,6$  Гц, 1H), 2,79 (ддд,  $J=5,5, 12,0, 17,3$  Гц, 1H), 2,66-2,52 (м, 1H), 2,21-2,07 (м, 1H), 1,84-1,66 (м, 1H), 1,48-1,34 (м, 3H).



Соединения формулы (I) (где на схеме 3 каждый из  $\text{R}^{2\text{A}}$  и  $\text{R}^{3\text{A}}$  представляет собой водород и  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ , кольцо В,  $n$  и каждый  $\text{R}^1$  являются такими, как описано в формуле (I) или в альтернативных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе) могут быть получены в соответствии со схемой 3 путем различных реакций на спирте 3-1 (например, алкилирование, фторирование, окисление с последующим фторированием и т.д.) с последующей обработкой аммиаком.

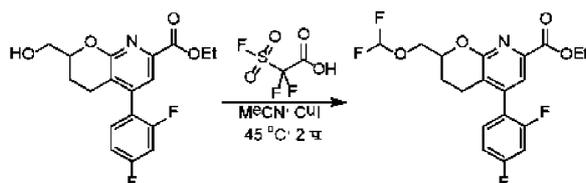
Примеры 3-1А и 3-1В



3-1А: (R)-2-((Диформетокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-в]пиридин-7-карбоксамид и

3-1В: (S)-2-((диформетокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-в]пиридин-7-карбоксамид

Стадия 1. Этил 2-((диформетокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-в]пиридин-7-карбоксилат

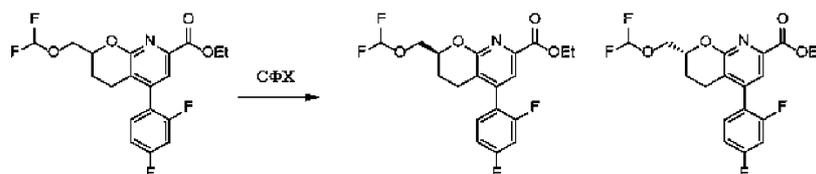


К смеси этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидрокси)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-в]пиридин-7-карбоксилата (промежуточное соединение 2-4, 94 мг, 0,27 ммоль) и йодида меди(I) (10,3 мг, 0,05 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляли 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (96 мг, 0,54 ммоль) и смесь перемешивали при 45°C в течение 2,5 ч в защитной атмосфере  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подщелачивали до pH~8 насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  и водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органические фазы сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для ( $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{NO}_4$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 400,2, найдено, 400,2.

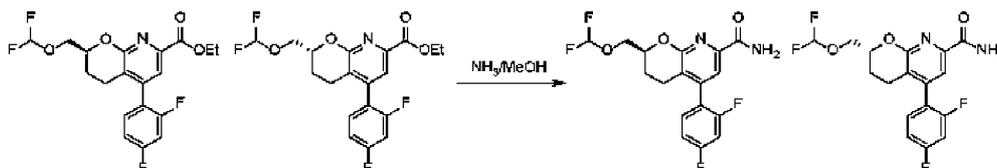
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,61 (с, 1H), 7,37-7,46 (м, 1H), 7,07-7,20 (м, 2H), 6,30-6,71 (м, 1H), 4,51-4,61 (м, 1H), 4,39 (кв,  $J=7,1$  Гц, 2H), 4,08-4,20 (м, 2H), 2,85 (ддд,  $J=5,8, 11,9, 17,4$  Гц, 1H), 2,57-2,67 (м, 1H), 2,10 (тд,  $J=2,8, 13,8$  Гц, 1H), 1,75-1,88 (м, 1H), 1,38 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H).

Стадия 2. Этил (S)-2-((диформетокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-в]пиридин-7-карбоксилат и этил (R)-2-((диформетокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-в]пиридин-7-карбоксилат



Рацемический этил 2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат (40 мг, 0,100 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak AD 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 30-30% IPA (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 70 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 3. (S)-2-((Дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид и (R)-2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид



Раствор первого энантиомера этил 2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (20 мг, 0,05 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (40 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini C18 250×21,2 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 30-60% вода (содержащая 10 мМ NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 371,1, найдено, 371,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,58 (с, 1H), 7,34-7,42 (м, 1H), 7,07-7,16 (м, 2H), 6,25-6,70 (м, 1H), 4,49-4,56 (м, 1H), 4,06-4,17 (м, 2H), 2,82 (дд, J=5,67, 11,93, 17,22 Гц, 1H), 2,58 (д, J=16,04 Гц, 1H), 2,03-2,11 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 1H).

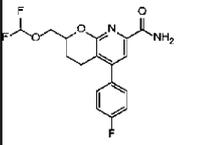
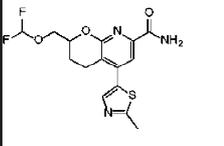
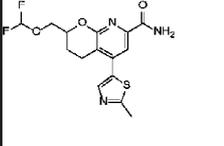
Аналогичная обработка второго энантиомера этил 2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата давала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

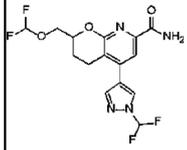
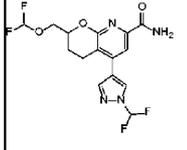
MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 371,1, найдено, 371,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,58 (с, 1H), 7,33-7,42 (м, 1H), 7,07-7,17 (м, 2H), 6,27-6,71 (м, 1H), 4,49-4,56 (м, 1H), 4,06-4,16 (м, 2H), 2,82 (дд, J=5,48, 11,84, 17,12 Гц, 1H), 2,58 (д, J=16,43 Гц, 1H), 2,03-2,12 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 1H).

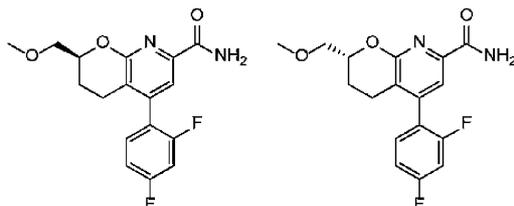
Следующие соединения получали в соответствии с процедурами, описанными в примерах 3-1A и 3-1B.

Пример	Структура	Название	MS (ESI) вычислено	MS (ESI) найдено	<sup>1</sup> H ЯМР
3-2A		(S)- или (R)- 2- (дифторметок си) метил)-5- (4- фторфенил)- 3,4-дигидро- 2H- пирано[2,3- b] пиридин-7- карбоксамид	353,1	352,9	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) 7,61 (уш.с, 1H), 7,35-7,50 (м, 2H), 7,11-7,30 (м, 2H), 6,23-6,74 (м, 1H), 4,55 (уш.с, 1H), 4,01- 4,18 (м, 2H), 2,88- 3,06 (м, 1H), 2,70 (д, J=16,54 Гц, 1H), 2,02-2,15 (м, 1H), 1,64-1,84 (м, 1H).

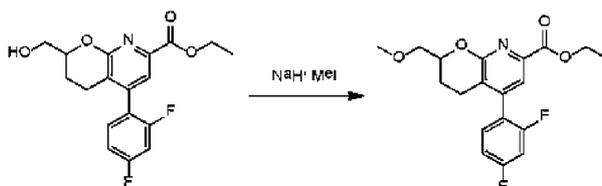
3-2B		(R)- или (S)- 2- ( (дифторметок си)метил)-5- (4- фторфенил)- 3,4-дигидро- 2H- пирано[2,3- b]пиридин-7- карбоксамид	353,1	352,9	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) 7,61 (уш.с, 1H), 7,44 (уш.с, 2H), 7,23 (т, J=7,61 Гц, 2H), 6,22-6,74 (м, 1H), 4,55 (уш.с, 1H), 4,13 (уш.с, 2H), 2,97 (д, J=13,45 Гц, 1H), 2,70 (д, J=16,54 Гц, 1H), 1,99-2,16 (м, 1H), 1,77 (уш.с, 1H)
3-3A		(S)- или (R)- 2- ( (дифторметок си)метил)-5- (2- метилтиазол- 5-ил)-3,4- дигидро-2H- пирано[2,3- b]пиридин-7- карбоксамид	356,1	355,9	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) 7,89 (уш.с, 1H), 7,76 (уш.с, 1H), 6,24- 6,73 (м, 1H), 4,53 (уш.с, 1H), 4,14 (уш.с, 2H), 2,76 (уш.с, 3H), 2,17 (уш.с, 1H), 1,29 (уш.с, 1H)
3-3B		(R)- или (S)- 2- ( (дифторметок си)метил)-5- (2- метилтиазол-	356,1	355,9	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) 7,89 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 6,25- 6,73 (м,

		5-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид			1H), 4,55 (уш.с, 1H), 4,14 (д, J=7,28 Гц, 2H), 2,90-3,15 (м, 2H), 2,77 (с, 3H), 2,18 (д, J=8,38 Гц, 1H), 1,74-1,91 (м, 1H)
3-4A		(S)- или (R)-2-((дифторметокси)метил)-5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид	374,1	375,0	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) 8,49 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,39-7,76 (м, 1H), 6,28-6,72 (м, 1H), 4,48-4,62 (м, 1H), 4,08-4,22 (м, 2H), 2,90-3,18 (м, 2H), 2,19 (дд, J=3,09, 11,03 Гц, 1H), 1,74-1,95 (м, 1H).
3-4B		(R)- или (S)-2-((дифторметокси)метил)-5-(1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-ил)-3,4-	374,1	375,0	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) 8,49 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,39-7,75 (м, 1H).
		дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид			6,29-6,72 (м, 1H), 4,48-4,60 (м, 1H), 4,06-4,22 (м, 2H), 2,87-3,18 (м, 2H), 2,12-2,29 (м, 1H), 1,77-1,92 (м, 1H).

Примеры 3-5А и 3-5В



(S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(метоксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид и (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(метоксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*] пиридин-7-карбоксамид  
Стадия 1. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(метоксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат

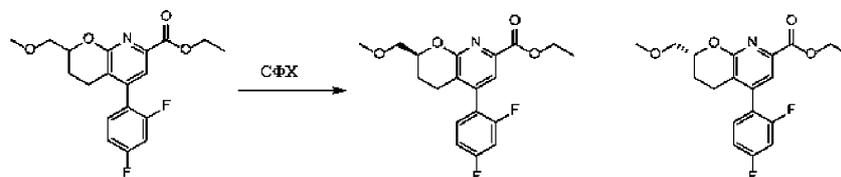


К перемешиваемому раствору этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (промежуточное соединение 2-4, 150 мг, 0,43 ммоль) и йодметан (67,0 мг, 0,47 ммоль) в сухом ДМФА (4 мл) добавляли гидрид натрия (18,89 мг, 0,472 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>.

Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Раствор концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 2:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

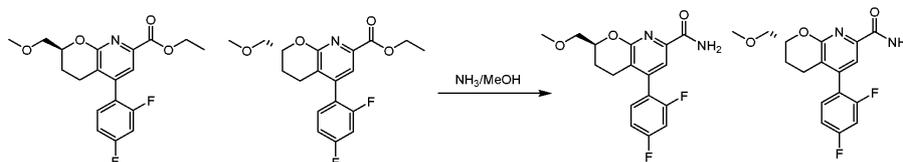
MS (ESI) вычислено для (C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 364,1, найдено, 364,0.

Стадия 2. Этил (S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(метоксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат и этил (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(метоксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат



Рацемический этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(метоксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат (93 мг, 0,256 ммоль) разделяли с помощью СФХ (колонка: Chiralpak OJ 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 45-45% MeOH (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 60 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 3. (S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(метоксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид и (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(метоксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид



Раствор первого энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(метоксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (41 мг, 0,11 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (15 мл) перемешивали при 26°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 2:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением первого энантиомера указанного соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, [335,1], найдено, [335,0].

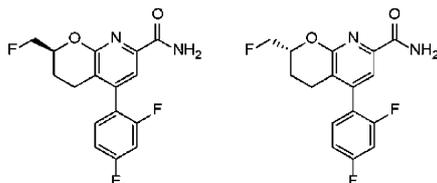
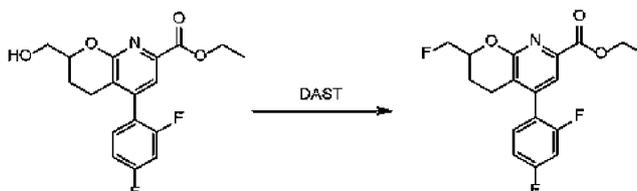
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,71 (с, 2H), 7,26-7,22 (м, 1H), 6,99-6,89 (м, 2H), 5,50 (с, 1H), 4,46-4,44 (м, 1H), 3,73-3,62 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 2,74-2,56 (м, 2H), 2,15-2,02 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 1H).

Аналогичная обработка второго энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(метоксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата давала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

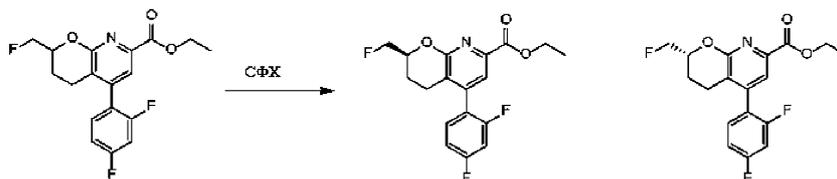
MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, [335,1], найдено, [335,0].

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,66 (с, 2H), 7,21 -7,15 (м, 1H), 6,94-6,84 (м, 2H), 5,50 (с, 1H), 4,41-4,39 (м, 1H), 3,68-3,57 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,70-2,50 (м, 2H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,80-1,74 (м, 1H).

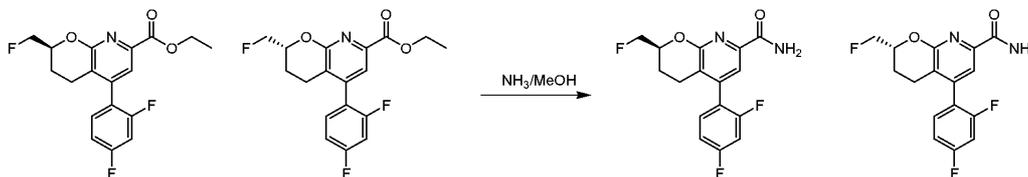
Примеры 3-6А и 3-6В

(S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(фторметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид иR)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(фторметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамидСтадия 1. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(фторметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат

К раствору этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (промежуточное соединение 2-4, 300 мг, 0,86 ммоль) в DCM (15 мл) при  $-40^{\circ}\text{C}$  добавляли DAST (0,34 мл, 2,6 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 100 мин в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл) и экстрагировали DCM ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические вещества сушили с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 20:1-1:3 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 352,1, найдено, 352,1Стадия 2. Этил (S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(фторметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат и этил (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(фторметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат

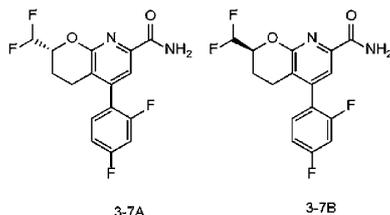
Рацемический этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(фторметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат (990 мг, 2,82 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak Whelk-01 250 $\times$ 30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 50-50% EtOH (содержащий 0,05% DEA) в  $\text{CO}_2$ ; скорость потока: 60 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 3. (S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(фторметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид и (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(фторметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид

Раствор первого энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(фторметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (485 мг, 1,38 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (50 мл) перемешивали при  $23^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме с образованием вещества. Твердое вещество промывали  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл). Смесь фильтровали, и твердый остаток сушили при пониженном давлении с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 323,0, найдено, 323,1. $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,59 (с, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 2H), 4,87-4,54 (м, 3H), 2,87-2,80 (м, 1H), 2,63-2,58 (м, 1H), 2,09-2,06 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 1H).Аналогичная обработка другого энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(фторметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата давала другой энантиомер указанного в заголовке соединения.MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2)$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 323,0, найдено, 323,1. $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,59 (с, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,16-7,10 (м, 2H), 4,87-4,54 (м, 3H), 2,86-2,81 (м, 1H), 2,63-2,59 (м, 1H), 2,09-2,04 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 1H).

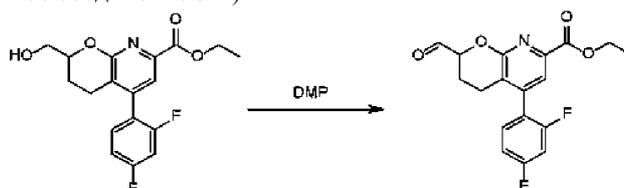
Примеры 3-7А и 3-7В



3-7А: (R)-2-(дифторметил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксамид и

3-7В: (S)-2-(дифторметил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксамид

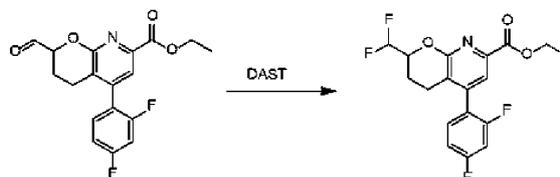
Стадия 1. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-формил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат (промежуточное соединение 3-1)



К перемешиваемому раствору рацемического этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилата (промежуточное соединение 2-4, 300 мг, 0,86 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли DMP (474 мг, 1,1 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным NaSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>5</sub>) [M+H+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 366,1, найдено, 366,1.

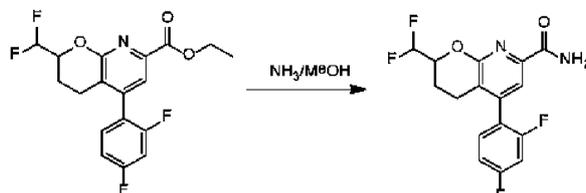
Стадия 2. Этил 2-(дифторметил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат



К раствору этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-формил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилата (380 мг, 1,1 ммоль) в DCM (20 мл) и EtOH (0,01 мл) добавляли DAST (0,289 мл, 2,2 ммоль) при 0°C. После добавления, смесь перемешивали при 24°C в течение 2 ч. К реакционной смеси медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбонат натрия (20 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:2 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 370,2, найдено, 370,0.

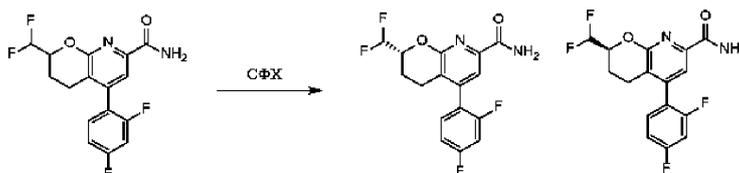
Стадия 3. 2-(Дифторметил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксамид



Раствор этил 2-(дифторметил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилата (81 мг, 0,22 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (15 мл) перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, [341,1], найдено, [341,0].

Стадия 4. (R)-2-(Дифторметил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксамид и (S)-2-(дифторметил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксамид



Рацемический этил 2-(диформетил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид (64 мг, 0,19 ммоль) разделяли с помощью СФХ (колонка: Chiralpak AD 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20-20% MeOH (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 60 мл/мин) с получением двух энантиомеров:

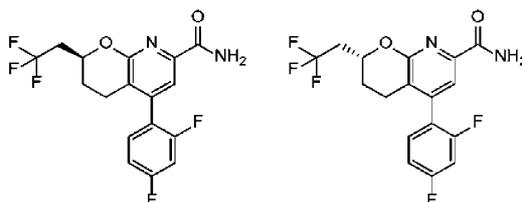
Первый энантиомер: MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 341,1, найдено, 341,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,63 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 6,22-5,94 (м, 1H), 4,87-4,54 (м, 1H), 3,30-2,81 (м, 1H), 2,67-2,63 (м, 1H), 2,19-2,16 (м, 1H), 1,90-1,84 (м, 1H).

Второй энантиомер: MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 341,1, найдено, 341,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,63 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 6,22-5,94 (м, 1H), 4,62-4,54 (м, 1H), 3,30-2,81 (м, 1H), 2,67-2,63 (м, 1H), 2,19-2,16 (м, 1H), 1,90-1,84 (м, 1H).

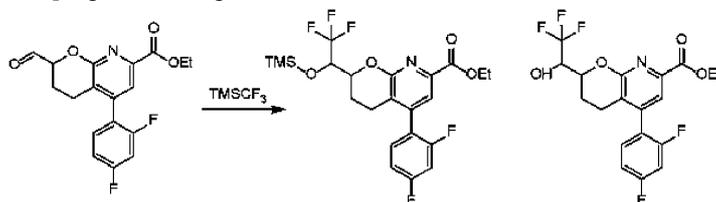
Примеры 3-8А и 3-8В



(*S*)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид

(*R*)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксамид

Стадия 1. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат и 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-((триметилсилил)оксо)этил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат

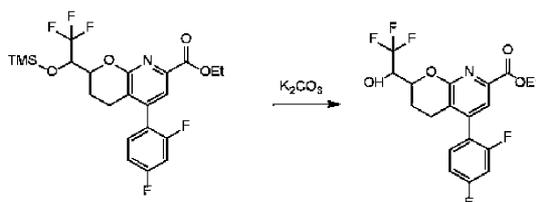


К раствору этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-формил-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (промежуточное соединение 3-1, 700 мг, 2,0 ммоль), фторида цезия (918 мг, 6,1 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли триметил(трифторметил)силан (860 мг, 6,1 ммоль) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь гасили H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Очистка хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 20:1:2:1 петролейный эфир:этилацетат, давала продукты.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>4</sub>Si) [M+H]<sup>+</sup>, 490,5, найдено, 490,4.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (с, 1H), 6,97-7,07 (м, 1H), 6,72-6,88 (м, 2H), 4,21-4,38 (м, 3H), 2,59 (уш.с, 1H), 2,47 (уш.с, 1H), 1,83-2,04 (м, 1H), 1,62-1,83 (м, 1H), 1,23 (т, J=7,04 Гц, 3H), 0,01 (д, J=11,35 Гц, 9H).

Стадия 2. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилат



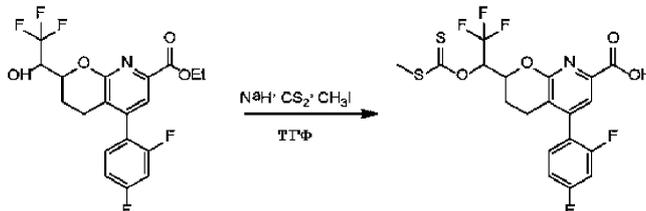
К раствору этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-((триметилсилил)оксо)этил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-*b*]пиридин-7-карбоксилата (300 мг, 0,61 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (102 мг, 0,74 ммоль) при 18°C. Смесь перемешивали при 18°C в течение 40 мин. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование

смесью 2:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{19}H_{17}F_5NO_4) [M+H]^+$ , 418,0, найдено, 417,9.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,68 (д,  $J=10,17$  Гц, 1H), 7,22 (уш.с, 1H), 6,86-7,06 (м, 2H), 4,53-4,66 (м, 1H), 4,43 (quin,  $J=7,24$  Гц, 2H), 4,11 (кв,  $J=7,30$  Гц, 1H), 2,81 (уш.с, 1H), 2,58-2,69 (м, 1H), 2,04-2,19 (м, 2H), 1,40 (кв,  $J=7,43$  Гц, 3H).

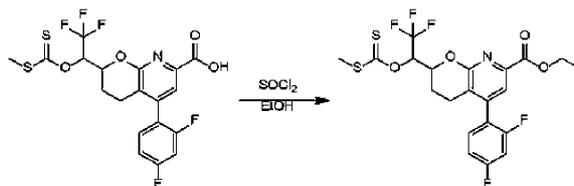
Стадия 3. 5-(2,4-Дифторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-(((метилтио)карбонотиоил)оксо)этил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоновая кислота



К раствору этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-гидроксиэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (280 мг, 0,67 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли NaH (40,3 мг, 1,0 ммоль) при 0°C в атмосфере  $N_2$ . После перемешивания в течение 30 мин добавляли дисульфид углерода (0,10 мл, 1,68 ммоль) и йодметан (0,31 мл, 5,00 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в атмосфере  $N_2$  в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли 15 мл воды и 5 каплями HCl (концентрированная, 12 М), экстрагировали EtOAc (3×15 мл), объединенные органические вещества сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{19}H_{15}F_5NO_4S_2) [M+H]^+$ , 480,1, найдено, 480,2.

Стадия 4. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-(((метилтио)карбонотиоил)оксо)этил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат

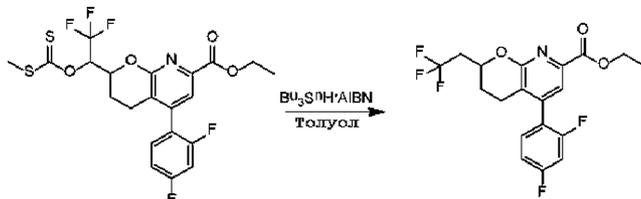


К раствору 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-(((метилтио)карбонотиоил)оксо)этил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоновой кислоты (430 мг, 0,90 ммоль) в сухом EtOH (10 мл) добавляли тионилхлорид (320 мг, 2,69 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Смесь перемешивали при 85°C в атмосфере  $N_2$  в течение 2,5 ч. Смесь гасили  $H_2O$  (15 мл), затем смесь доводили до pH 8 твердым  $NaHCO_3$ . Смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Хроматография на силикагеле с элюированием смесью 10:1-5:1 петролейный эфир:этилацетат давала продукт.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{21}H_{19}F_5NO_4S_2) [M+H]^+$ , 508,4, найдено, 508,3.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,65 (д,  $J=2,74$  Гц, 1H), 7,17-7,23 (м, 1H), 6,87-7,04 (м, 2H), 4,68-4,82 (м, 1H), 4,42 (дкв.,  $J=2,35, 7,04$  Гц, 2H), 2,70-2,89 (м, 1H), 2,66 (уш.с, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,07-2,25 (м, 1H), 1,80-2,00 (м, 1H), 1,39 (дт,  $J=1,96, 7,04$  Гц, 3H).

Стадия 5. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат

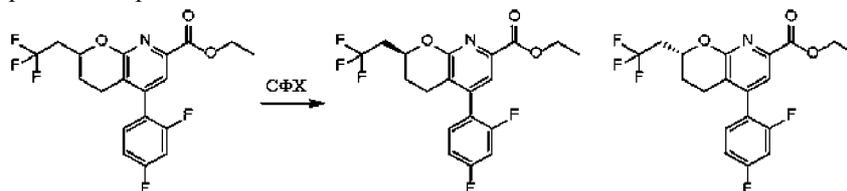


К раствору этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифтор-1-(((метилтио)карбонотиоил)оксо)этил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (230 мг, 0,45 ммоль) и трибутилстаннан (1,18 г, 4,05 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли азо-бис-изобутиронитрил (20 мг, 0,12 ммоль) в атмосфере  $N_2$ . Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в атмосфере  $N_2$  в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли 20 мл воды, экстрагировали EtOAc (20 мл×3), объединенные органические слои сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 10:1 to 5:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(C_{19}H_{17}F_5NO_3) [M+H]^+$ , 402,1, найдено, 402,1.

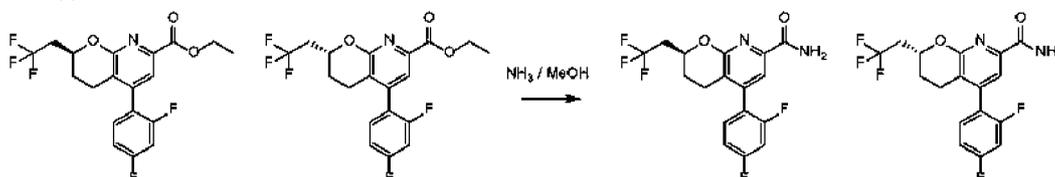
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65 (с, 1H), 7,18-7,24 (м, 1H), 6,87-7,04 (м, 2H), 4,58 (тд,  $J=5,23, 27$  Гц, 1H), 4,42 (кв,  $J=7,04$  Гц, 2H), 2,71-2,94 (м, 2H), 2,42-2,65 (м, 2H), 2,12-2,24 (м, 1H), 1,69-1,86 (м, 1H), 1,39 (т,  $J=7,04$  Гц, 3H).

Стадия 6. Этил (S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат и этил (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат



Рацемический этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат (120 мг, 0,3 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak IC 250×30 мм, 10 мкм; подвижная фаза: 30-30% IPA (содержащий 0,05% DEA в  $\text{CO}_2$ ; скорость потока: мл/мин) с получением двух энантиомеров, которые использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 7. (S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид и (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид



Раствор первого энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (45 мг, 0,11 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (20 мл) перемешивали при  $10^\circ\text{C}$  в течение 20 ч. Смесь концентрировали, очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм, 4 мкм; подвижная фаза: 43-63% вода (содержащая 0,05% HCl)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для ( $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 373,1, найдено, 372,9.

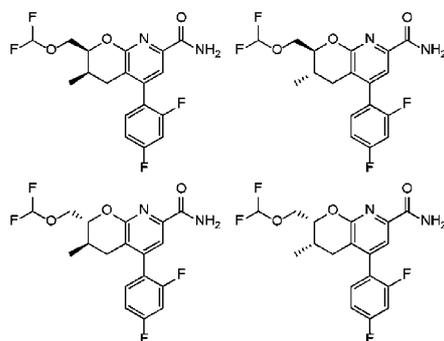
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,59 (уш.с, 1H), 7,38 (д,  $J=6,26$  Гц, 1H), 7,01-7,18 (м, 2H), 4,65 (уш.с, 1H), 2,49-2,89 (м, 4H), 2,05-2,24 (м, 1H), 1,79 (уш.с, 1H).

Аналогичная обработка второго энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата дала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для ( $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ )  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 373,1, найдено, 372,9.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,60 (с, 1H), 7,35-7,45 (м, 1H), 7,08-7,18 (м, 2H), 4,67 (уш.с, 1H), 2,54-2,90 (м, 4H), 2,09-2,20 (м, 1H), 1,73-1,88 (м, 1H).

Примеры 3-9A, 3-9B, 3-9C и 3-9D



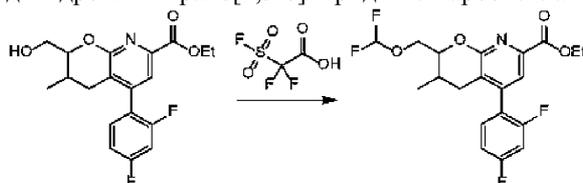
(2S,3R)-2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид,

(2S,3S)-2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид,

(2R,3R)-2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид и

(2R,3S)-2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид

Стадия 1. Этил (2S,3R)-, (2S,3S)-, (2R,3R)- или (2R,3S)-2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат



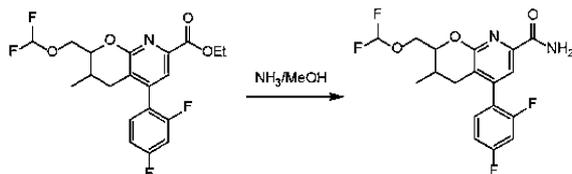
К раствору первого изомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (промежуточное соединение 2-5A, 2-5B, 2-5C или 2-5D) 140 мг, 0,39 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли йодид меди(I) (14,7 мг, 0,077 ммоль) и смесь нагревали до 45°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли по каплям 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)уксусную кислоту (0,2 мл, 1,9 ммоль), смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли насыщенный водный NaHCO<sub>3</sub> (15 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (25 мл×3). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (насыщ. 20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 2:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением первого изомера продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 414,1, найдено, 414,3.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,13-7,19 (м, 1H), 6,85-7,01 (м, 2H), 5,99-6,48 (м, 1H), 4,37 (кв, J=7,04 Гц, 2H), 3,93-4,26 (м, 3H), 2,01-2,61 (м, 3H), 1,24-1,41 (м, 3H), 0,77-1,06 (м, 3H).

Аналогичная обработка других изомеров этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-(гидроксиметил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата обеспечивала другие изомеры продукта.

Стадия 2. (2S,3R)-, (2S,3S)-, (2R,3R)- или (2R,3S)-2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид



Раствор первого изомера этил 2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилата (13 мг, 0,03 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150×30 мм, 4 мкм; подвижная фаза: 40-60% вода (содержащая 0,1% TFA)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением первого изомера указанного в заголовке соединения.

Изомер 1: MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 385,1, найдено, 385,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,59 (с, 1H), 7,28-7,45 (м, 1H), 6,99-7,21 (м, 2H), 6,23-6,71 (м, 1H), 4,58 (уш.с, 1H), 4,01-4,19 (м, 2H), 2,88-3,03 (м, 1H), 2,23-2,44 (м, 2H), 0,90 (д, J=6,26 Гц, 3H).

Аналогичная обработка вторых изомеров этил 2-((дифторметокси)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3-метил-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат обеспечивала вторые изомеры указанного в заголовке соединения.

Изомер 2: MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 385,1, найдено, 385,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,59 (уш.с, 1H), 7,29-7,44 (м, 1H), 7,04-7,19 (м, 2H), 6,24-6,73 (м, 1H), 4,59 (уш.с, 1H), 4,10 (уш.с, 2H), 2,97 (уш.с, 1H), 2,32 (уш.с, 2H), 0,90 (д, J=5,87 Гц, 3H).

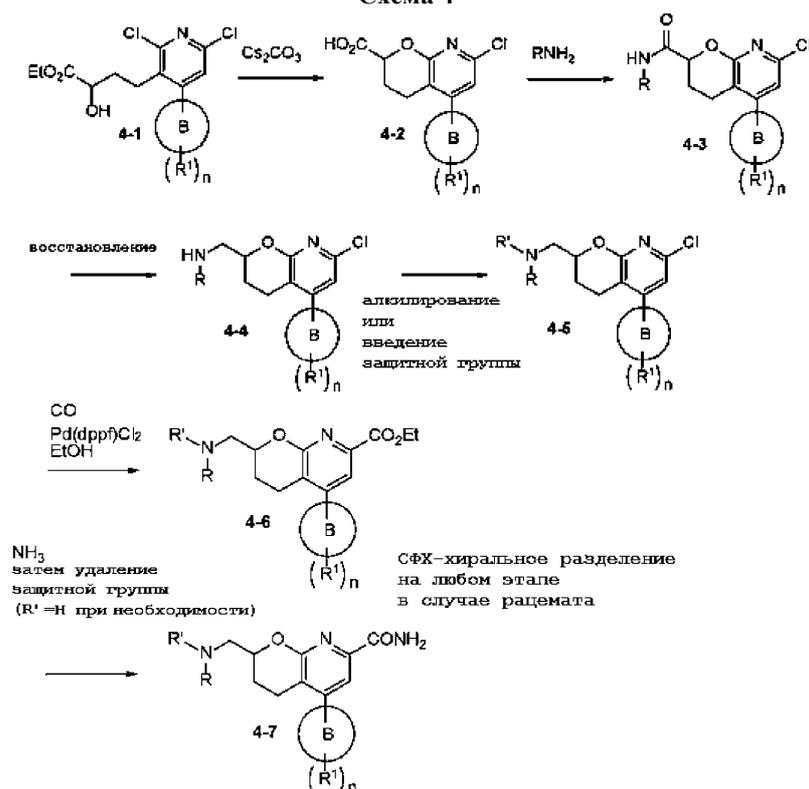
Изомер 3: MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 385,1, найдено, 385,0.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,57 (уш.с, 1H), 7,38 (д, J=5,09 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,43 Гц, 2H), 6,22-6,71 (м, 1H), 4,07-4,32 (м, 3H), 2,40-2,69 (м, 2H), 2,06 (уш.с, 1H), 1,04 (д, J=4,30 Гц, 3H).

Изомер 4: MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 385,1, найдено, 385,0.

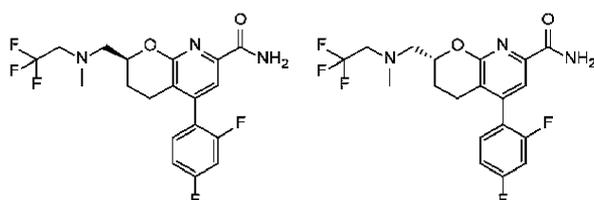
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,58 (с, 1H), 7,29-7,46 (м, 1H), 7,04-7,20 (м, 2H), 6,25-6,68 (м, 1H), 4,10-4,31 (м, 3H), 2,41-2,69 (м, 2H), 2,07 (уш.с, 1H), 1,05 (д, J=6,65 Гц, 3H).

Схема 4



Соединения формулы (I) (где на схеме 4, R представляет собой  $-(C_{1-4})$ галогеналкил,  $R^1$  представляет собой H или метил, кольцо B, n и каждый  $R^1$  являются такими, как описано в формуле (I) или альтернативных вариантах осуществления, описанных в настоящем документе) могут быть получены в соответствии со схемой 4 посредством циклизации соединения 4-1 с образованием кислоты 4-2. Затем следует образование амида и восстановление до амина. Последующее алкилирование (или защита вторичных аминов) с последующим карбонилированием и обработкой аммиаком дает третичные амины (окончательное удаление защитной группы дает вторичные амины).

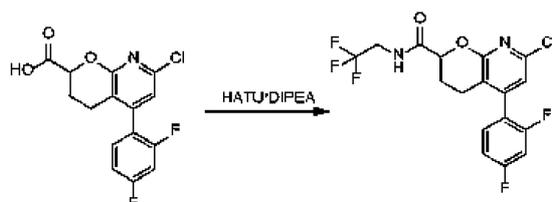
Примеры 4-1A и 4-1B



(S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид и

(R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид

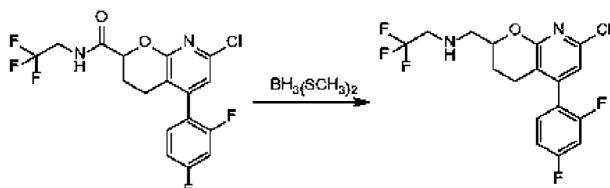
Стадия 1. 7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоксамид



К раствору 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 3-2, 0,8 г, 2,5 ммоль) и HATU (1,2 г, 3,7 ммоль) в ДМФА (10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин в атмосфере  $N_2$ . Затем добавляли DIPEA (0,68 г, 4,9 ммоль) с последующим медленным добавлением 2,2,2-трифторэтанамина (0,37 г, 3,7 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь выливали в  $H_2O$  (100 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл×3). Объединенные органические слои очищали хроматографией на силикагеле [ISCO®: 4 г, колонка SepaFlash с элюированием смесью 0-20% этилацетат/петролейный эфир] с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 407,0 найдено, 407,0.

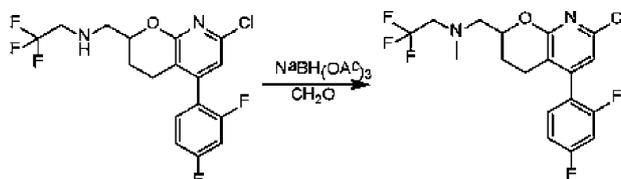
Стадия 2. N-((7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-2-ил)метил)-2,2,2-трифторэтанамин



К раствору 7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-N-(2,2,2-трифторэтил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-2-карбоксиамида (0,45 г, 1,1 ммоль) и ВН<sub>3</sub>·S(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (44 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, затем при 45°C в течение еще 2 ч. Смесь гасили СН<sub>3</sub>ОН (40 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле [ISCO®: 4 г, колонка SepsFlash с элюированием смесью 0-20% этилацетат/петролейный эфир] с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O) [M+H]<sup>+</sup>, 392,9 найдено, 392,9

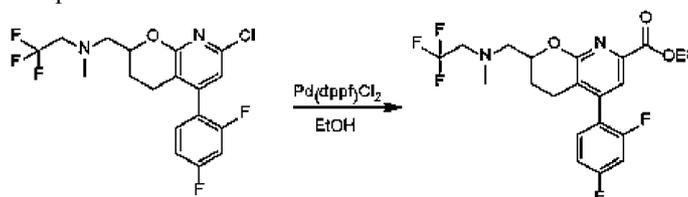
Стадия 3. N-((7-Хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-2-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилэтанамин



Раствор N-((7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-2-ил)метил)-2,2,2-трифторэтанамин (0,1 г, 0,26 ммоль) и СН<sub>2</sub>О (0,016 г, 0,51 ммоль) в DCE (10 мл) перемешивали при 25°C. К раствору добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (0,11 г, 0,51 ммоль), затем каплю AcOH. Смесь перемешивали при 25°C в течение 8 ч. Смесь выливали в Н<sub>2</sub>О (20 мл), pH доводили до ~9 добавлением NaHCO<sub>3</sub> и смесь экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле [ISCO®: 4 г, колонка SepsFlash с элюированием 0-20% этилацетат/петролейный эфир] с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O) [M+H]<sup>+</sup>, 407,0, найдено, 407,0.

Стадия 4. Этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат

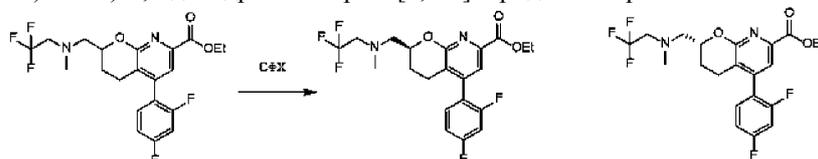


К перемешиваемому раствору N-((7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-2-ил)метил)-2,2,2-трифтор-N-метилэтанамин (0,13 г, 0,32 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,023 г, 0,032 ммоль) и KOAc (0,064 г, 0,64 ммоль). Смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 18 ч в атмосфере СО при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па). Смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 4:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 445,1, найдено, 445,0.

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (с, 1Н), 7,24-7,11 (м, 1Н), 6,99-6,79 (м, 2Н), 4,36 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 4,28 (тд, J=4,9, 9,8 Гц, 1Н), 3,10 (кв, J=9,0 Гц, 2Н), 3,04-2,91 (м, 1Н), 2,78 (дд, J=6,7, 13,3 Гц, 1Н), 2,49 (с, 3Н), 2,16-2,02 (м, 1Н), 1,74-1,56 (м, 1Н), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3Н).

Стадия 5. Этил (S)-5-(2,4-дифторфенил)-2-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат и этил (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат

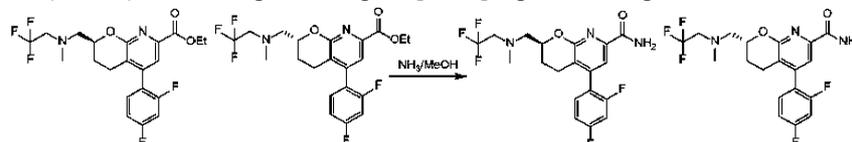


Рацемический этил-5-(2,4-дифторфенил)-2-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат (100 мг, 0,28 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak AD 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20-20% IPA (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 60 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 445,1, найдено, 445,0.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 445,1, найдено, 445,0.

Стадия 6. (S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксамид и (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксамид



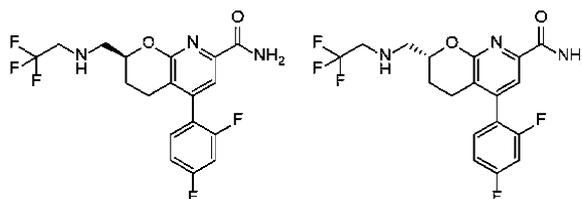
Раствор первого энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилата (40 мг, 0,09 ммоль) в аммиаке (10 М в MeOH) (40 мл) перемешивали при 20°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 416,1, найдено, 416,3.

Аналогичная обработка второго энантиомера этил 5-(2,4-дифторфенил)-2-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилата давала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 416,1, найдено, 416,3.

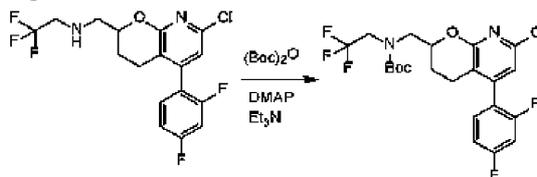
Примеры 4-2А и 4-2В



(S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксамид и

(R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксамид

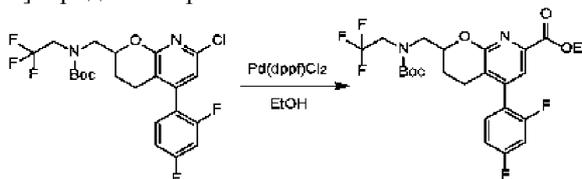
Стадия 1. трет-Бутил ((7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-2-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамат



К перемешиваемому раствору N-((7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-2-ил)метил)-2,2,2-трифторэтанамин (150 мг, 0,38 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (194 мг, 3,3 ммоль), Et<sub>3</sub>N (820 мг, 3,8 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (4,7 мг, 0,04 ммоль). Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюирование смесью 1:0-20:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 493,12, найдено, 493.

Стадия 2. Этил 2-(((трет-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-7-карбоксилат

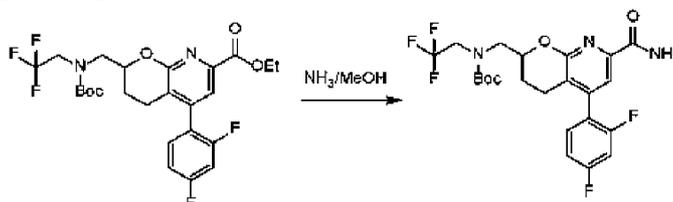


К перемешиваемому раствору N-((7-хлор-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2Н-пирано[2,3-б]пиридин-2-ил)метил)-2,2,2-трифторэтанамин (71 мг, 0,14 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (10,6 мг, 0,014 ммоль) и KOAc (28 мг, 0,29 ммоль). Затем раствор нагревали до 60°C и пере-

мешивали в течение 18 ч в атмосфере CO при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (344737,86 Па). Раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный раствор разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл×3). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 3:1 петролейный эфир:этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 531,18, найдено, 531,3.

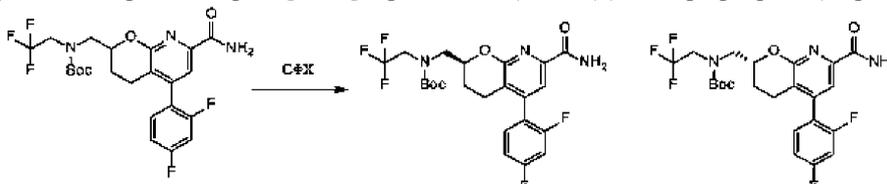
Стадия 3. трет-Бутил ((7-карбамоил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамат



Этил 2-(((трет-бутоксикарбонил)(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксилат (53 мг, 0,1 ммоль) в NH<sub>3</sub>/MeOH (10 M, 15 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесью концентрировали при пониженном давлении с получением продукта, который использовали на последующих стадиях без дополнительной очистки.

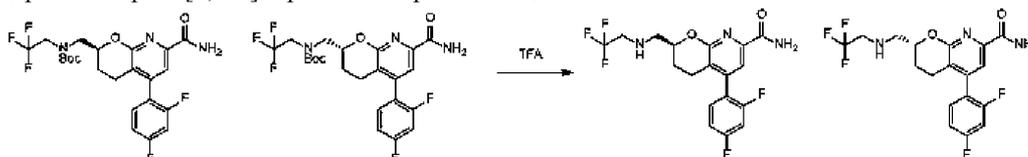
MS (ESI) вычислено для (C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 502,17, найдено, 502,2.

Стадия 4. трет-Бутил (S)-((7-карбамоил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамат и трет-бутил (R)-((7-карбамоил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамат



трет-Бутил((7-карбамоил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамат (40 мг, 0,08 ммоль) разделяли с помощью СФХ (колонка: Chiralpak AS 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 10-10% MeOH (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 60 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 4. (S)-5-(2,4-Дифторфенил)-2-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид и (R)-5-(2,4-дифторфенил)-2-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-7-карбоксамид



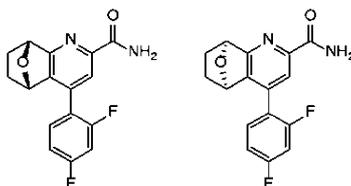
Первый энантиомер трет-бутил ((7-карбамоил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамата (20 мг, 0,04 ммоль) перемешивали в DCM (3 мл) и TFA (0,5 мл) при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 402,1, найдено, 402,1.

Аналогичная обработка другого энантиомера трет-бутил ((7-карбамоил-5-(2,4-дифторфенил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-b]пиридин-2-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамата давала другой энантиомер указанного в заголовке соединения.

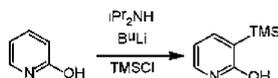
MS (ESI) вычислено для (C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 402,1, найдено, 402,1.

Примеры 5A и 5B



(5S,8R)-4-(2,4-Дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксинолин-2-карбоксамид и (5R,8S)-4-(2,4-дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксинолин-2-карбоксамид

Стадия 1. 3-(Триметилсилил)пиридин-2-ол

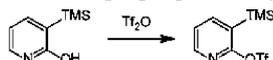


К раствору диизопропиламина (31,0 мл, 218 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли *n*-бутиллитий (95 мл, 238 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . После перемешивания в течение 1 ч, добавляли раствор пиридин-2-ола (9 г, 95 ммоль) в ТГФ (100 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь постепенно нагревали до  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. К смеси при  $0^{\circ}\text{C}$  добавляли хлортриметилсилан (13,20 мл, 104 ммоль). Полученную смесь постепенно нагревали до  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 14 ч. Реакцию гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (300 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 100$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 40 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NOSi})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ , 168,1, найдено, 168,0.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  12,07 (уш.с, 1H), 7,54 (дд,  $J=1,8, 6,5$  Гц, 1H), 7,33 (дд,  $J=2,0, 6,3$  Гц, 1H), 6,23 (т,  $J=6,5$  Гц, 1H), 0,28 (с, 9H).

Стадия 2. 3-(Триметилсилил)пиридин-2-ил трифторметансульфонат

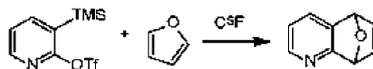


К раствору 3-(триметилсилил)пиридин-2-ола (13 г, 78 ммоль) в пиридине (100 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (16 мл, 95 ммоль) при  $0^{\circ}\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 20 мин. Смесь постепенно нагревали до  $25^{\circ}\text{C}$  и перемешивали в течение еще 14 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 120 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-10% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для  $(\text{C}_9\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_3\text{SSi})^+ [\text{M}+\text{H}]^+$ , 300,0, найдено, 300,0.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,33 (дд,  $J=2,0, 4,7$  Гц, 1H), 7,92 (дд,  $J=1,6, 7,0$  Гц, 1H), 7,31 (дд,  $J=5,1, 7,0$  Гц, 1H), 0,38 (с, 9H).

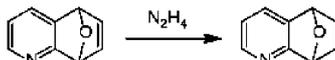
Стадия 3. 5,8-Дигидро-5,8-эпоксихинолин



К раствору фурана (1,21 мл, 16,74 ммоль) и фторида цезия (1,015 г, 6,68 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли 3-(триметилсилил)пиридин-2-ил трифторметансульфонат (1 г, 3,34 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) медленно при  $0^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $2-8^{\circ}\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь концентрировали. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-40% метилтетрабутиловый эфир/петролейный эфир) с получением продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,19-7,07 (м, 2H), 6,90-6,79 (м, 1H), 5,78 (с, 1H), 5,61 (с, 1H).

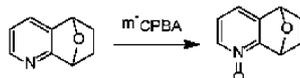
Стадия 4. 5,6,7,8-Тетрагидро-5,8-эпоксихинолин



К раствору 5,8-дигидро-5,8-эпоксихинолина (500 мг, 3,44 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (14 мл) добавляли гидразингидрат (0,683 мл, 13,78 ммоль) в атмосфере  $\text{O}_2$  при давлении 10 фунтов/кв.дюйм ( $\sim 68947,57$  Па). Смесь перемешивали при  $30^{\circ}\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 12 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32-8,23 (м, 1H), 7,49 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 7,05 (дд,  $J=5,1, 7,4$  Гц, 1H), 5,50-5,34 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 2H), 1,56-1,37 (м, 2H).

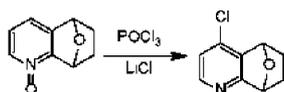
Стадия 5. 5,6,7,8-Тетрагидро-5,8-эпоксихинолин 1-оксид



К раствору 5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолина (200 мг, 1,359 ммоль) в  $\text{DCM}$  (2 мл) добавляли *m*-CPBA (630 мг, 3,10 ммоль). Смесь перемешивали при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 15 ч. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и экстрагировали  $\text{DCM}$  ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (ISCO®; 20 г, колонка SepaFlash®, элюирование смесью 0-5%  $\text{DCM}/\text{MeOH}$ ) с получением продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,99 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,18-7,04 (м, 2H), 5,85 (уш.с, 1H), 5,50 (уш.с, 1H), 2,19 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 1,67 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 1,51-1,40 (м, 1H).

Стадия 6. 4-Хлор-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин



К смеси 5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин 1-оксида (230 мг, 1,410 ммоль) и хлорида лития (72 мг, 1,698 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли фосфорилтрихлорид (1,08 г, 7,04 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь выливали в 50 г льда и подщелачивается твердым NaHCO<sub>3</sub> до pH~8. Смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 4:1 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClNO) [M+H]<sup>+</sup>, 182,0, найдено, 181,8.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,02 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,56 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,38 (д, J=3,9 Гц, 1H), 2,14 (дд, J=2,7, 9,8 Гц, 2H), 1,47 (д, J=9,0 Гц, 2H).

Стадия 7. 4-Хлор-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин 1-оксид

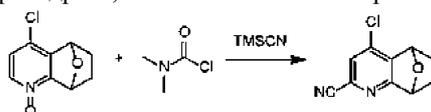


Смесь 4-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолина (150 мг, 0,826 ммоль) и mCPBA (335 мг, 1,652 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при 40°C в течение 14 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (20 мл) и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 10:1 DCM/MeOH) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClNO<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 198,0, найдено, 197,8.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,05 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,83 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,57 (д, J=3,5 Гц, 1H), 2,28-2,14 (м, 2H), 1,66 (т, J=8,7 Гц, 1H), 1,57-1,43 (м, 1H).

Стадия 8. 4-Хлор-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин-2-карбонитрил

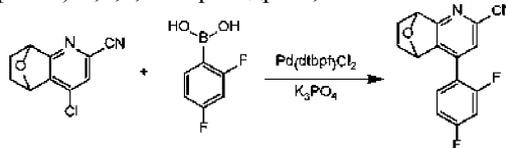


К смеси 4-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин 1-оксида (44 мг, 0,223 ммоль) и триметилсиланкарбонитрила (66 мг, 0,665 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (2 мл) добавляли диметилкарбамин хлорид (72 мг, 0,670 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 14 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 4:1 петролейный эфир/этилацетат) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>2</sub>O) [M+H]<sup>+</sup>, 207,0, найдено, 206,8.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42 (с, 1H), 5,55 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,38 (д, J=3,9 Гц, 1H), 2,16 (дд, J=3,1, 10,6 Гц, 2H), 1,53-1,36 (м, 2H).

Стадия 9. 4-(2,4-Дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин-2-карбонитрил

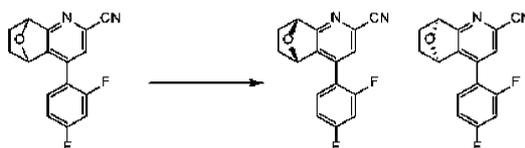


Смесь 4-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин-2-карбонитрила (80 мг, 0,387 ммоль), (2,4-дифторфенил)бороновой кислоты (183 мг, 1,162 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (250 мг, 1,178 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (40 мг, 0,061 ммоль) в ТГФ (4 мл) дегазировали и заполняли N<sub>2</sub> (три раза). Смесь нагревали до 85°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (силикагель, элюирование смесью 1:4 этилацетат/петролейный эфир) с получением продукта.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O) [M+H]<sup>+</sup>, 285,1, найдено, 284,9.

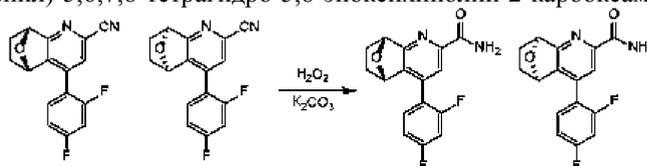
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,53 (с, 1H), 7,39-7,29 (м, 1H), 7,12-6,96 (м, 2H), 5,47-5,37 (м, 2H), 2,23 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,63 (д, J=11,7 Гц, 2H).

Стадия 10. (5S,8R)-4-(2,4-Дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин-2-карбонитрил и (5R,8S)-4-(2,4-дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин-2-карбонитрил



Рацемический 4-(2,4-дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин-2-карбонитрил (90 мг, 0,317 ммоль) расщепляли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak AD 250×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 20-100% EtOH (содержащий 0,05% DEA) в CO<sub>2</sub>; скорость потока: 65 мл/мин) с получением двух энантиомеров.

Стадия 11. (5S,8R)-4-(2,4-Дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин-2-карбоксамид и (5R,8S)-4-(2,4-дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин-2-карбоксамид



К раствору первого энантиомера 4-(2,4-дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин-2-карбонитрила (40 мг, 0,141 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли пероксид водорода (65 мг, 0,573 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 мг, 0,072 ммоль) при 25°C. Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (0,2 мл) и смесь непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge Prep OBD C18 150×30 мм, 5 мкм; подвижная фаза: 24-54% вода (содержащая 0,05% гидроксид аммония об./об.)-ACN; скорость потока: 25 мл/мин) с получением первого энантиомера указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 303,1, найдено, 303,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (с, 1H), 7,79 (уш.с, 1H), 7,50-7,37 (м, 1H), 7,13-6,93 (м, 2H), 5,63 (уш.с, 1H), 5,42 (уш.с, 2H), 2,31-2,20 (м, 2H), 1,66 (д, J=7,0 Гц, 2H).

Аналогичная обработка второго энантиомера 4-(2,4-дифторфенил)-5,6,7,8-тетрагидро-5,8-эпоксихинолин-2-карбонитрила давала второй энантиомер указанного в заголовке соединения.

MS (ESI) вычислено для (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) [M+H]<sup>+</sup>, 303,1, найдено, 303,1.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,08 (с, 1H), 7,79 (уш.с, 1H), 7,51-7,37 (м, 1H), 7,15-6,93 (м, 2H), 5,61 (уш.с, 1H), 5,41 (д, J=3,9 Гц, 2H), 2,30-2,19 (м, 3H), 1,66 (д, J=7,0 Гц, 2H).

#### Биологические исследования

Применимость соединений по настоящему изобретению в качестве ингибитора активности метаболитных глутаматных рецепторов, в частности активности mGluR2, может быть продемонстрирована известными в данной области техники методами и описанным ниже способом. Константы ингибирования (IC<sub>50</sub>; концентрация соединения, необходимая для обеспечения 50% максимальной активности) определяли следующим образом.

Соединения по настоящему изобретению исследовали методом анализа на основе флуоресцентного спектрофотометра для прочтения планшетов с лазерным экспонированием. Это исследование является обычным функциональным анализом для контроля мобилизации Ca<sup>2+</sup> в цельных клетках, экспрессирующих рекомбинантный рецептор сопряженный с нерегулярным G-белком. CHO ДГФР-клетки (яичника китайского хомячка), стабильно экспрессирующие рекомбинантные mGluR2 человека и Gα16, нагруженные Fluo-4 AM (Invitrogen, Carlsbad California, USA), обрабатывали различными концентрациями каждого из исследуемых соединений по изобретению и контролировали Ca<sup>2+</sup>-отклик на приборе FLIPR384 (Molecular Devices, Sunnydale California, USA). Максимальную активность агониста измеряли в присутствии 2500 нМ глутамата и ингибирование, обеспечиваемое соединением в диапазоне концентраций, достаточных для минимального и максимального ингибирования глутамат-зависимого отклика, контролировали в динамике по времени. Строили график зависимости максимального отклика на кальций при каждой концентрации соединения для агониста или антагониста от дозы и кривые приближали к четырехпараметрическому логистическому уравнению, получая IC<sub>50</sub> и коэффициент Хилла, используя программное обеспечение ADA для итерационного метода подгонки нелинейной кривой (Merck & Co., Inc.). В следующей таблице перечислены данные активности каждого соединения для ингибирования глутамат-зависимой активности mGluR2 в этом клеточном анализе.

Пример	Значение IC <sub>50</sub> (нМ)
1-1	277
1-2А	376
1-2В	21
1-3А	65
1-3В	12

## 038627

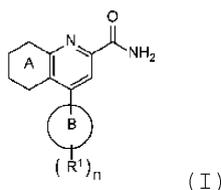
1-4A	>3000
1-4B	1765
1-5A	>3000
1-5B	326
1-6A	>3000
1-6B	1801
1-7A	>3000
1-7B	172
2-1A	38
2-1B	179
2-2A	195
2-2B	15
2-2C	35
2-2D	81
2-3A	20
2-3B	32
2-4A	20
2-4B	69
2-5	6
2-6A	10
2-6B	26
2-7	25
2-8A	8
2-8B	14
2-9A	18
2-9B	114
2-9C	11
2-9D	57
3-1A	7
3-1B	19
3-2A	18

3-2B	86
3-3A	536
3-3B	2519
3-4A	274
3-4B	1491
3-5A	26
3-5B	27
3-6A	52
3-6B	10
3-7A	18
3-7B	90
3-8A	12
3-8B	24
3-9A	7
3-9B	19
3-9C	15
3-9D	9
4-1A	25
4-1B	74
4-2A	21
4-2B	28
5-1A	159
5-1B	500

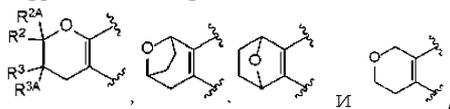
Хотя изобретение описано и иллюстрируется со ссылкой на некоторые конкретные варианты осуществления, специалисту в данной области понятно, что различные адаптации, изменения, модификации, замены, исключения или добавления процедур и протоколов могут быть произведены без отхода от существа и объема настоящего изобретения. Таким образом, предполагается, что изобретение определяется объемом приложенных пунктов, и такие пункты толкуются столь широко, насколько это разумно.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы (I)



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанного стереоизомера, где кольцо А представляет собой фрагмент, выбранный из:



где  $R^2$  выбран из H, циклопропила,  $-(C_1-C_4)$ алкила,  $-(C_1-C_4)$ алкил-ОН,  $-(C_1-C_4)$ алкил-ОСН<sub>3</sub>,  $-(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $-(C_1-C_4)$ алкил-О- $(C_1-C_4)$ галогеналкила,  $-CH_2-NH-(C_1-C_4)$ галогеналкила и  $-CH_2-N(CH_3)-(C_1-C_4)$ галогеналкила;

$R^{2A}$  выбран из H и метила;

$R^3$  выбран из H и метила;

$R^{3A}$  выбран из H и метила;

кольцо В представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из фенила и гетероарила, содержащего 5 или 6 кольцевых атомов и один или два гетероатома, каждый из которых независимо вы-

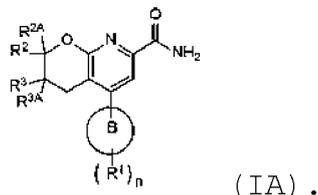
бран из азота и серы;

n равно 1 или 2;

каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-(C_1-C_6)$ алкила и  $-(C_1-C_6)$ галогеналкила.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^2$  выбран из  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-(C_1-C_4)$ галогеналкила и  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-(C_1-C_4)$ галогеналкила.

3. Соединение по п.1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (IA)



4. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что  $R^2$  выбран из H, циклопропила,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CF}_3$  и  $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;

$R^{2A}$  выбран из H и метила;

$R^3$  выбран из H и метила;

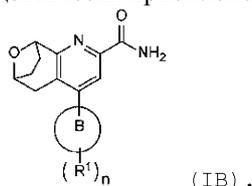
$R^{3A}$  выбран из H и метила.

5. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что

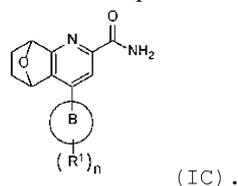
$R^2$  и  $R^{2A}$ , оба, представляют собой метил;

$R^3$  и  $R^{3A}$ , оба, представляют собой H.

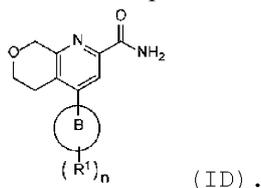
6. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (IB)



7. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (IC)



8. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, имеющее формулу (ID)



9. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пирозолила и тиазолила;

n равно 1 или 2;

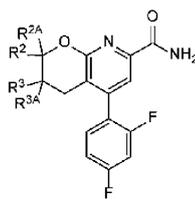
каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $-(C_1-C_6)$ алкила и  $-(C_1-C_6)$ галогеналкила.

10. Соединение по любому из пп.1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо B представляет собой фрагмент, выбранный из группы, состоящей из фенила, пирозолила и пиридинила;

n равно 1 или 2;

каждый  $R^1$  независимо выбран из группы, состоящей из фтора, хлора,  $-\text{CH}_3$  и  $-\text{CHCF}_2$ .

11. Соединение, имеющее формулу (IA-1)



или его стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения или указанно-го стереоизомера, где

$R^2$  выбран из H, циклопропила,  $-CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-OCH_3$ ,  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH_2-O-CHF_2$ ,  $-CH(CH_3)-O-CHF_2$ ,  $-CH_2-NH-CH_2CF_3$  и  $-CH_2-N(CH_3)-CH_2CF_3$ ;

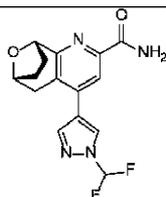
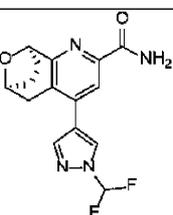
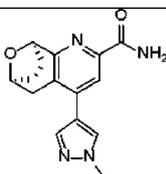
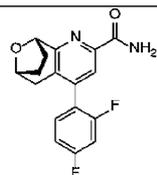
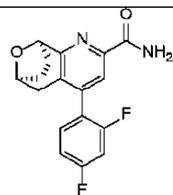
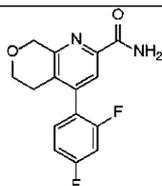
$R^{2A}$  выбран из H и  $CH_3$ ;

$R^3$  выбран из H и  $CH_3$ ;

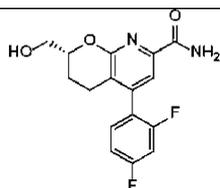
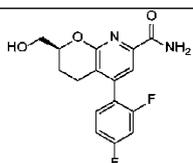
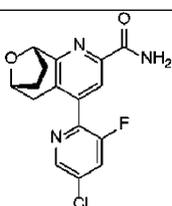
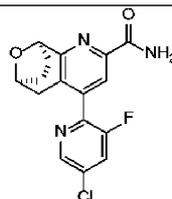
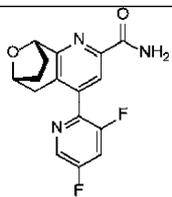
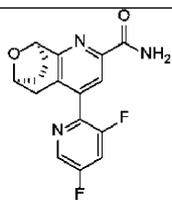
$R^{3A}$  выбран из H и  $CH_3$ .

12. Соединение по п.1, или его фармацевтически приемлемая соль, причем указанное соединение выбрано из группы, состоящей из:

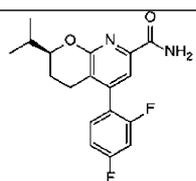
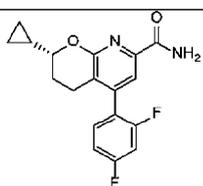
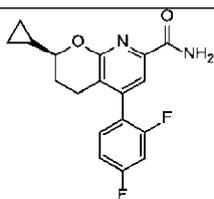
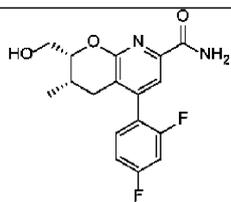
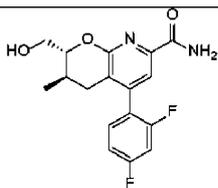
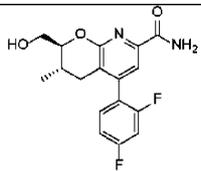
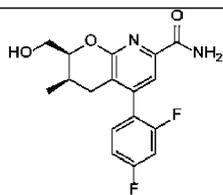
038627



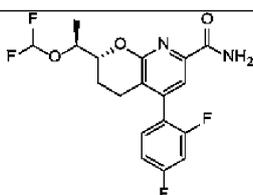
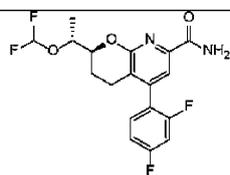
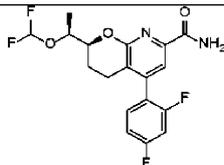
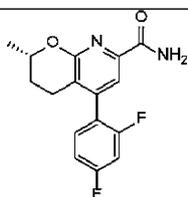
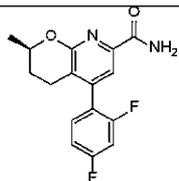
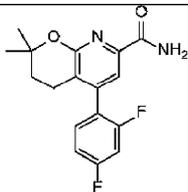
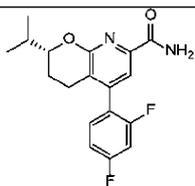
038627



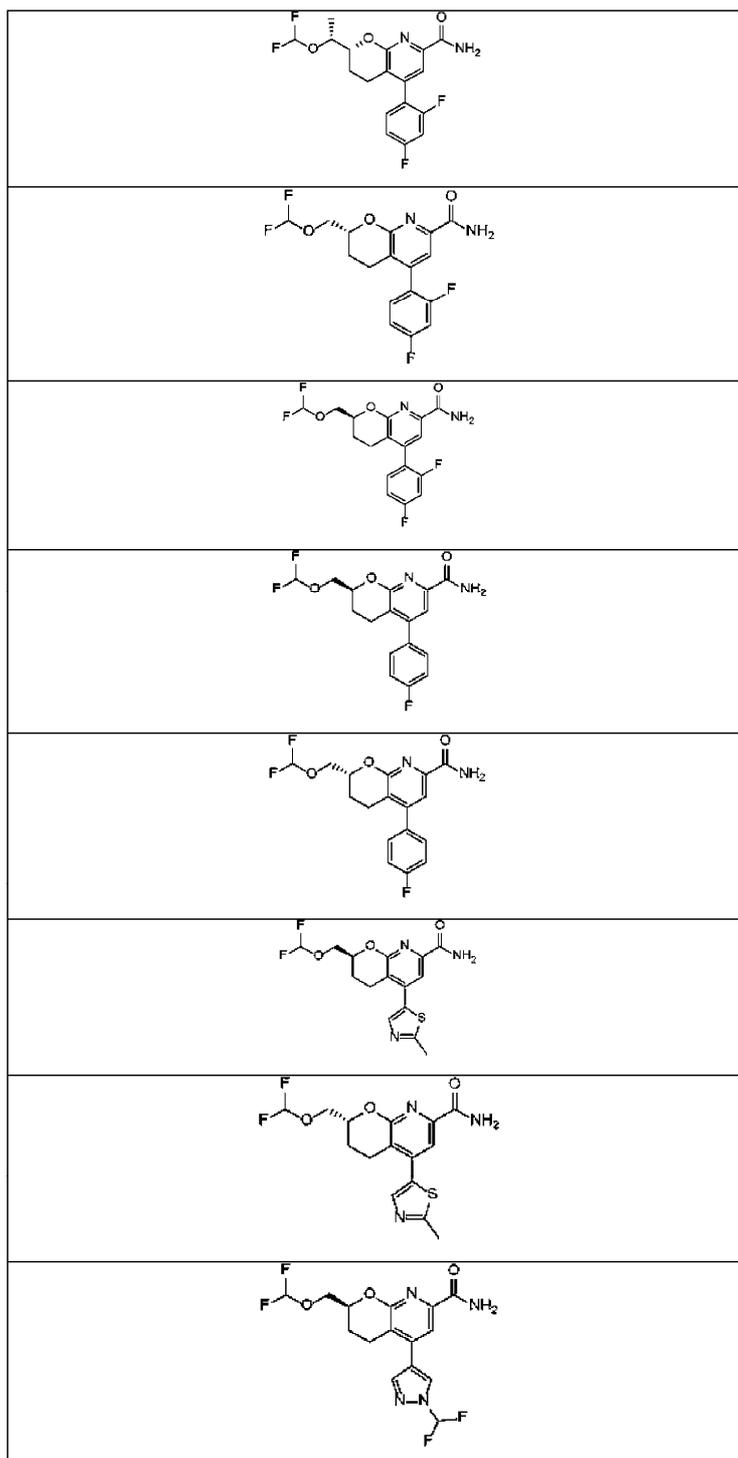
038627



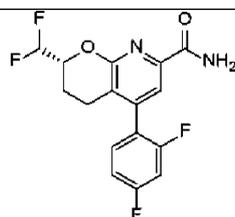
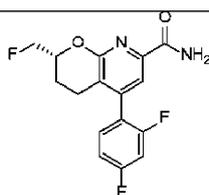
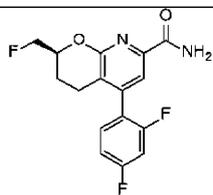
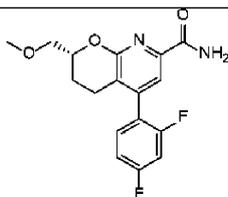
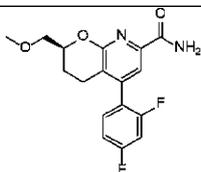
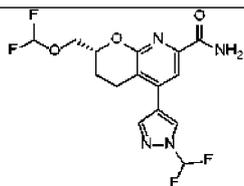
038627



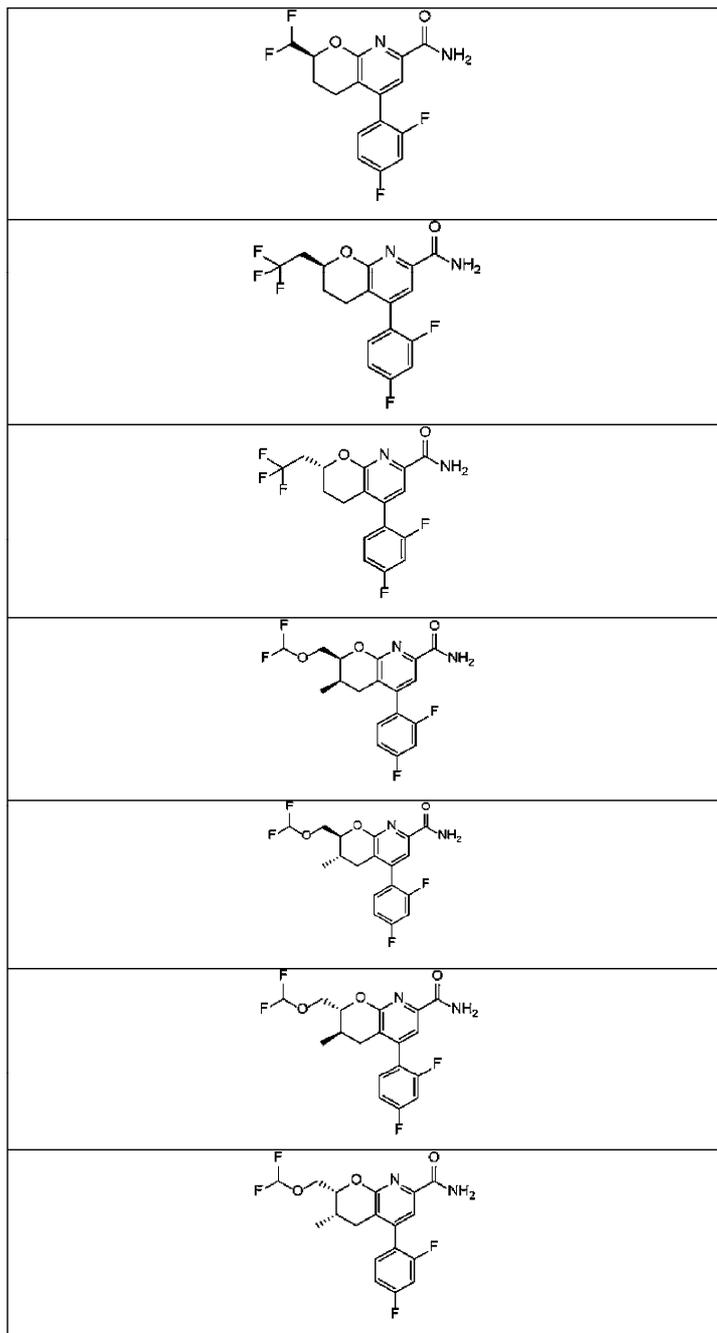
038627

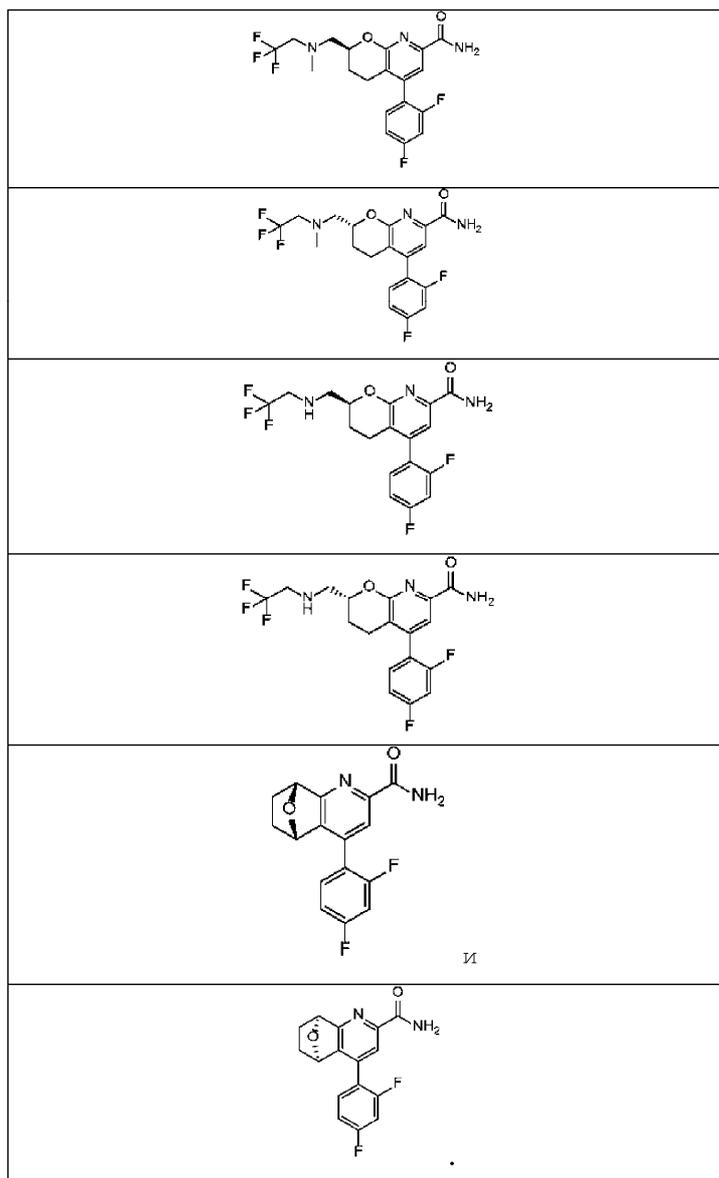


038627

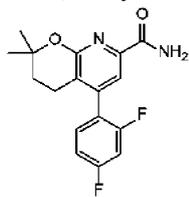


038627

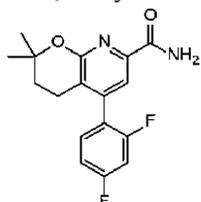




13. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

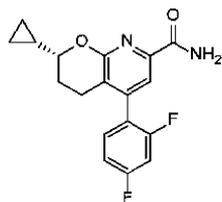


14. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

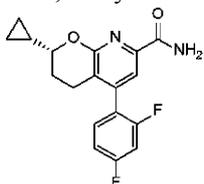


где указанное соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

15. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

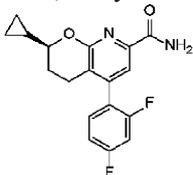


16. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

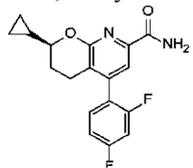


где указанное соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

17. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

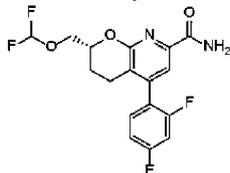


18. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

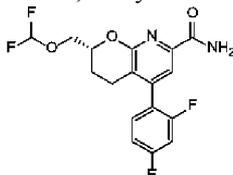


где указанное соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

19. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

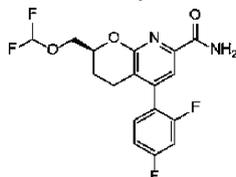


20. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

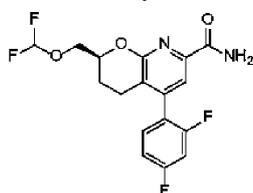


где указанное соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

21. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

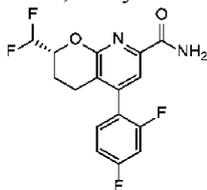


22. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

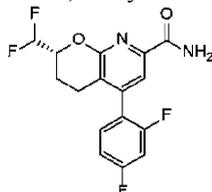


где указанное соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

23. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

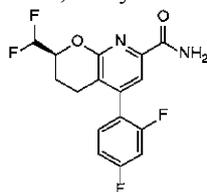


24. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:

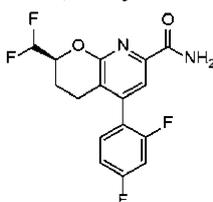


где указанное соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

25. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:



26. Соединение по п.11, отличающееся тем, что указанное соединение имеет структуру:



где указанное соединение находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

27. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечен рецептор mGluR2, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-13, 15, 17, 19, 21, 23 или 25 или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Комбинация для лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечен рецептор mGluR2, включающая соединение по любому из пп.1-13, 15, 17, 19, 21, 23 или 25 или его фармацевтически приемлемую соль и донепезил.

29. Способ лечения болезни Альцгеймера, легких когнитивных нарушений, шизофрении, расстройства настроения, депрессии или расстройства сна, причем указанный способ включает введение эффективного количества соединения по любому из пп.1-13, 15, 17, 19, 21, 23 или 25 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в таком лечении человеку.

30. Применение фармацевтической композиции по п.27 для лечения болезни Альцгеймера, легких когнитивных нарушений, шизофрении, расстройства настроения, депрессии или расстройства сна.

31. Применение соединения по любому из пп.1-13, 15, 17, 19, 21, 23 или 25 для изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания или расстройства, в которое вовлечен рецептор mGluR2.

32. Способ по п.29, дополнительно включающий введение донепезила.

33. Способ по п.29, отличающийся тем, что проводится лечение болезни Альцгеймера.

34. Способ по п.29, отличающийся тем, что проводится лечение депрессии.

35. Применение по п.30, отличающееся тем, что проводится лечение болезни Альцгеймера.

36. Применение по п.30, отличающееся тем, что проводится лечение депрессии.

37. Способ по п.33, дополнительно включающий введение донепезила.

