

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202193109** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.04.07

(51) Int. Cl. *C07D 495/04* (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.07.01

(54) МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРА NMDA

(31) PA201900821

(32) 2019.07.03

(33) DK

(86) PCT/EP2020/068522

(87) WO 2021/001423 2021.01.07

(71) Заявитель:
Х. ЛУНДБЕКК А/С (DK)

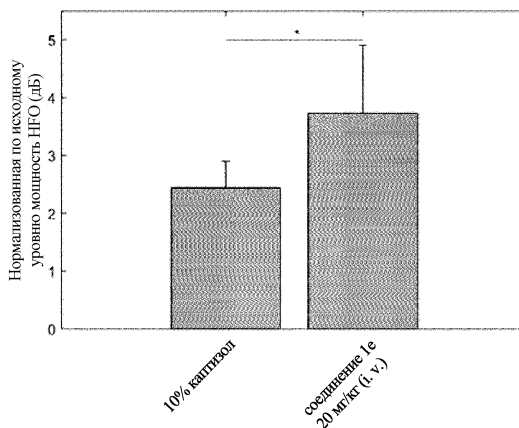
(72) Изобретатель:

Килбурн Джон Пол, Ассис Эрхад,
Мариго Мауро, Давид Лорэн (DK)

(74) Представитель:

Угрюмов В.М., Гизатуллина Е.М.,
Строкова О.В., Джермакян Р.В. (RU)

(57) Изобретение направлено на новые модуляторы рецептора NMDA. Отдельные аспекты настоящего изобретения направлены на фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и пути применения соединений для лечения неврологических нарушений или нервно-психических нарушений, таких как депрессия.



A1

202193109

202193109

A1

Модуляторы рецептора NMDA

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение направлено на соединения, которые представляют собой модуляторы рецептора NMDA, фармацевтические композиции, содержащие соединения, и их применение в лечении неврологических нарушений или нервно-психиатрических нарушений, таких как депрессия, в частности большое депрессивное расстройство (MDD) и устойчивая к лечению депрессия (TRD).

Предпосылки изобретения

По оценкам Всемирной организации здравоохранения к 2030 году большим депрессивным расстройством (MDD) будут страдать 350 миллионов человек и согласно ее прогнозам депрессия будет являться самой серьезной проблемой общественного здравоохранения по всему миру. По приблизительным рабочим подсчетам в определенный момент депрессия поражает 1/5 часть популяции, при этом она поражает женщин в большей степени, чем мужчин (заболеваемость в США составляет 5–9% и 2–3% соответственно, что представляет общую заболеваемость, составляющую 6,6%). Согласно отчету Центра по контролю заболеваемости США с 2005 года по 2008 год 8,9% популяции США был назначен антидепрессант в любом отдельно взятом месяце, при этом антидепрессанты также назначали при тревожности, боли и других нарушениях, отличных от нарушений настроения [Murray et al., Global Burden of Disease Study. Lancet. May 17, 1997; 349(9063): 1436-1442].

Антидепрессанты представлены на рынке и, таким образом, являются известными специалистам в данной области техники. Примерами различных типов антидепрессантов являются без ограничения селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норэпинефрина (SNRI), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) и трициклические антидепрессанты. Характерными недостатками известных видов антидепрессантов являются позднее начало проявления эффективности и низкие показатели ремиссии после нескольких курсов фармакотерапии, и для некоторых видов антидепрессантов – развитие серьезных побочных эффектов [Jick et al., Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. Jama. Jul. 21 2004; 292(3):338-343].

В последние годы модуляторам рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) уделялось большое внимание в лечении MDD, в частности устойчивой к лечению депрессии (TRD). В особенности, кетамин, антагонист рецептора NMDA, применяют для лечения MDD благодаря его антидепрессантному эффекту и быстрому началу действия. Однако лечение MDD с применением кетамина обладает недостатками в виде психометрических побочных эффектов и необходимости внутривенного введения.

Рецепторы NMDA представляют собой тетрамерные управляемые лигандами ионные каналы, которые также принимают участие в важнейших физиологических процессах, таких как синаптическая пластичность и развитие. Рецепторы NMDA представляют собой гетеротетрамеры, содержащие две субъединицы GluN1 и две субъединицы GluN2/GluN3. Это означает, что при их сборке получаются либо дигетеромерные, либо тригетеромерные рецепторы. Большинство нативных рецепторов NMDA состоит из двух субъединиц GluN1 и двух субъединиц GluN2. Активация рецепторов NMDA требует одновременного связывания в двух разных сайтах связывания. Глутамат, основной нейротрансмиттер возбуждения в центральной нервной системе, связывается с субъединицами GluN2 и глицин связывается с субъединицами GluN1 и GluN3.

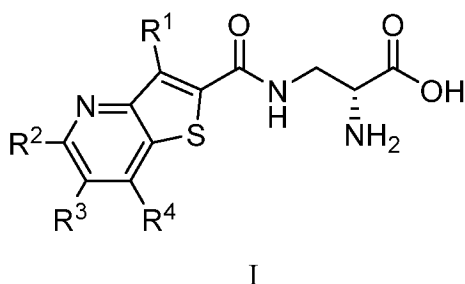
Еще одним известным модулятором рецептора NMDA является D-циклосерин, который является частичным агонистом сайта связывания глицина. D-циклосерин подвергался интенсивному изучению по причине его нейроактивных свойств и потенциальной возможности применения в лечении депрессии и депрессивных расстройств, таких как MDD [Heresco-Levy, U., Javitt, D.C., Gelfin, Y., Gorelik, E., Bar, M., Blararu, M., Kremer, I., 2006. Controlled trial of d-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 93, 239–243] и PTSD [Olden, M., Wyka, K., Cukor, J., Peskin, M., Altemus, M., Lee, F.S., Finkelstein-Fox, L., Rabinowitz, T., Difede, J., 2017. Pilot study of a telehealth-delivered medication augmented exposure therapy protocol for PTSD. *J. Nerv. Ment. Dis.* 205, 154–160]. Однако при лечении с применением D-циклосерина часто возникают жалобы, связанные с психопатологической стимуляцией, такие как тревожность, эйфория, беспокойство, чувство возбуждения, головокружение/сонливость, чувство усталости, головная боль и нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта [Schade, S., Paulus, W., 2016. D-Cycloserine in neuropsychiatric diseases: a systematic review. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*]

В Urwyler et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 5093–5107 раскрыты производные 3-ациламино-2-аминопропионовой кислоты, характеризующиеся аффинностью в отношении сайта связывания глицина рецептора NMDA.

Несмотря на многолетний интерес в данной области, очевидно, что по-прежнему существует неудовлетворенная потребность в разработке эффективных, хорошо переносимых и активных лекарственных средств для лечения депрессии и депрессивных расстройств, таких как MDD. Соединение, которое представляет собой модулятор рецептора NMDA, характеризующийся аффинностью в отношении сайта связывания глицина, может удовлетворить такие неудовлетворенные потребности.

Краткое описание изобретения

С учетом данного уровня техники целью настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые представляют собой модуляторы рецептора NMDA, характеризующиеся аффинностью в отношении сайта связывания глицина. В первом аспекте настоящего изобретения предусмотрено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где



R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄галогеналкила, циано, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄галогеналкила, циано, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄галогеналкила, циано, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} гидроксигалогеналкила, циано, NR^aR^b , SR^cR^d , OR^6 , $L-(OR^6)$ и R^7 ;

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} гидроксигалогеналкила;

L представляет собой C_{1-3} алкилен; и

R^7 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-, 5- или 6-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные циклоалкил, фенил, гетероцикл или гетероарил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, где указанные C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F.

В дополнительном аспекте предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

В дополнительном аспекте предусмотрен способ лечения депрессии, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы I, или его приемлемой соли, или фармацевтической композиции пациенту, нуждающемуся в этом.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата, содержащего соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль.

В дополнительном аспекте предусмотрено соединение формулы I, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция для применения в лечении депрессии.

В дополнительном аспекте предусмотрено применение соединения формулы I, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции

для изготовления лекарственного препарата для применения в лечении депрессии.

Эти и другие аспекты изобретения станут более понятными из нижеследующего подробного описания. Следует понимать, что различные аспекты, варианты осуществления, реализации и признаки настоящего изобретения, упомянутые в данном документе, могут быть заявлены по отдельности или в любом сочетании.

Все ссылки, включая публикации, патентные заявки и патенты, цитируемые в данном документе, включены в данный документ посредством ссылки в их полном объеме и в той же степени, как если бы было указано, что каждая ссылка индивидуально и конкретно включена посредством ссылки и приведена в ее полном объеме.

Заголовки и подзаголовки применяются в данном документе исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как ограничивающие каким-либо образом настоящее изобретение.

Краткое описание графических материалов

Фиг. 1. Влияние соединения 1е на результаты электроэнцефалографии в состоянии покоя (rsEEG), полученные для прилежащего ядра согласно примеру 3.

Ось Y: нормализованная по исходному уровню мощность (дБ); ось X: левый столбик: 10% каптизол; правый столбик: соединение 1е в концентрации 20 мг/кг.

Указан уровень значимости для апостериорного сравнения (относительно группы, обработанной средой-носителем): $* < 0,05$.

Фиг. 2. Зависимость концентрации соединения 1е в вентральном гиппокампе крысы после системного введения от времени согласно примеру 4.

Ось X: время (минуты); ось Y: концентрация тестируемого соединения (мкМ) в вентральном гиппокампе крысы; О: соединение 1е.

Подробное описание изобретения

Авторы настоящего изобретения обнаружили новые соединения, которые характеризуются аффинностью в отношении сайта связывания глицина рецептора NMDA, как показано в таблице 2.

Авторы настоящего изобретения наблюдали, что введение соединения 1e в дозе 20 мг/кг демонстрировало значительные эффекты в отношении rsEEG, как показано на фиг. 1.

Авторы настоящего изобретения наблюдали, что после системного введения в вентральном гиппокампе крысы наблюдались значительные внеклеточные уровни соединения по настоящему изобретению, как показано на фиг. 2.

1. Определения

Используемый в данном документе термин "алкил" относится к линейному (т. е. неразветвленному) или разветвленному насыщенному углеводороду, содержащему от одного до восьми атомов углерода включительно. Примеры таких групп включают без ограничения метил, этил, 1-пропил, 2-пропил, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, н-гексил, н-гептил и н-октил.

В некоторых случаях число атомов углерода в углеводородном заместителе (например, алкиле или циклоалкиле) обозначается с помощью префикса "C_{x-y}", где x представляет собой минимальное число и y представляет собой максимальное число атомов углерода в заместителе. Таким образом, например, выражение "C₁₋₃алкил" относится к алкильному заместителю, содержащему от 1 до 3 атомов углерода.

Термин "алкилен", используемый в данном документе, относится к двухвалентной группе, полученной из углеводорода с прямой или разветвленной цепью, содержащего от 1 до 10 атомов углерода, например, от 2 до 5 атомов углерода. Иллюстративные примеры алкилена включают без ограничения -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)CH₂CH₂- и -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-.

Используемые в контексте настоящего изобретения термины "галогено" и "галоген" применяются взаимозаменяемо и относятся к атому из группы, состоящей из F, Cl, I и Br.

Используемый в данном документе термин "алкокси" относится к фрагменту формулы -OR', где R' означает алкил, определенный выше. В частности, "C₁₋₄алкокси" относится к такому фрагменту, где алкильная часть содержит 1, 2, 3 или 4 атома углерода. Примеры "C₁₋₄алкокси" включают без ограничения метокси, этокси, н-бутокси и трет-бутокси.

Используемый в данном документе термин "галогеналкил" означает алкильную группу, определенную в данном документе, где один, два, три, четыре, пять, шесть, семь или восемь атомов водорода замещены галогеном.

Используемый в данном документе термин "фторалкил" относится к насыщенному углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему от одного до шести атомов углерода включительно, замещенных одним или несколькими атомами фтора. Примеры включают без ограничения трифторметил, пентафторэтил, 1-фторэтил и 1,2-дифторэтил.

Используемые в данном документе термины "гидроксил" или "гидрокси" означают группу -ОН.

Используемый в данном документе термин "гидроксиалкил" означает по меньшей мере одну группу -ОН, которая присоединена к основному молекулярному фрагменту посредством алкиленовой группы, определенной в данном документе.

Используемый в данном документе термин "гидроксигалогеналкил" означает по меньшей мере одну группу -ОН, которая присоединена к основному молекулярному фрагменту посредством галогеналкильной группы, определенной в данном документе.

Сходным образом, используемый в данном документе термин "гидроксифторалкил" означает по меньшей мере одну группу -ОН, которая присоединена к основному молекулярному фрагменту посредством фторалкильной группы, определенной в данном документе.

Используемый в данном документе термин "циано" относится к группе CN, присоединенной к основной молекуле посредством атома углерода из группы CN.

Используемый в данном документе термин "гетероарил" относится к ароматическому моноциклическому кольцу. Ароматические моноциклические кольца представляют собой пяти- или шестичленные кольца, содержащие по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из N, O и S (например, 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранные из O, S, и N). Пятичленные ароматические моноциклические кольца содержат две двойные связи и шестичленные ароматические моноциклические кольца содержат три двойные связи. Иллюстративные примеры гетероарила включают без ограничения

индолил, пиридинил (в том числе пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил), пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пиазолил, пирролил.

Термины "гетероцикл" или "гетероциклический", используемые в данном документе, означают моноциклический гетероцикл, бициклический гетероцикл или трициклический гетероцикл. Моноциклический гетероцикл представляет собой трех-, четырех-, пяти-, шести-, семи- или восьмичленное кольцо, содержащее по меньшей мере один гетероатом, независимо выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Трех- или четырехчленное кольцо содержит ноль или одну двойную связь и один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Пятичленное кольцо содержит ноль или одну двойную связь и один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Шестичленное кольцо содержит ноль, одну или две двойные связи и один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Семи- и восьмичленные кольца содержат ноль, одну, две или три двойные связи и один, два или три гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Иллюстративные примеры моноциклических гетероциклов включают без ограничения азетидинил, азепазил, азиридинил, диазепазил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил.

Используемый в данном документе термин "циклоалкил" относится к карбоциклической кольцевой системе, содержащей от трех до десяти атомов углерода, ноль гетероатомов и ноль двойных связей. Циклоалкил может являться моноциклическим или бициклическим, при этом два кольца являются мостиковыми, конденсированными или спироциклическими. Иллюстративные примеры циклоалкила включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

Для соединений, описанных в данном документе, группы и их заместители могут быть выбраны в соответствии с допустимой валентностью атомов и заместителей таким образом, что результаты выбора и замещения приводят к получению стабильного соединения, например, которое самопроизвольно не подвергается трансформации, например, посредством перегруппировки, циклизации, отщепления и т. д.

Использование в контексте описания настоящего изобретения форм единственного числа, множественного числа и аналогичных ссылок следует понимать как то, что они охватывают и единственное, и множественное число, если в данном документе не указано иное или это однозначно не противоречит контексту. Например, выражение "соединение" следует понимать как относящееся к различным "соединениям" по настоящему изобретению или конкретному описываемому аспекту, если не указано иное.

Описание в данном документе любого аспекта или аспектов настоящего изобретения с использованием терминов, таких как "включающий", "имеющий", "в том числе" или "содержащий" по отношению к элементу или элементам, предназначено для подтверждения аналогичного аспекта или аспектов настоящего изобретения, который "состоит из", "состоит практически из" данного конкретного элемента или элементов или "практически содержит" их, если не указано иное или это однозначно не противоречит контексту (например, композиция, описанная в данном документе как содержащая определенный элемент, должна также пониматься как описывающая композицию, состоящую из данного элемента, если не указано иное или это однозначно не противоречит контексту).

В контексте настоящего изобретения предполагается, что термин "частичный агонист глицина рецептора NMDA" обозначает соединение, которое связывается с рецептором NMDA и активирует его посредством ортостерического сайта связывания глицина и вызывает частичную эффективность по сравнению с глицином.

В контексте настоящего изобретения предполагается, что термин "терапевтически эффективное количество" соединения обозначает количество, достаточное для излечения, облегчения или частичной остановки клинических проявлений определенного заболевания (например, депрессии) и его осложнений в ходе терапевтического вмешательства, включающего введение указанного соединения. Количество, достаточное для осуществления этого, определяется как "терапевтически эффективное количество". Эффективные количества для каждой цели будут зависеть от тяжести заболевания или повреждения, а также от веса и общего состояния здоровья субъекта. Следует понимать, что определение соответствующей дозировки можно осуществлять с применением общепринятых

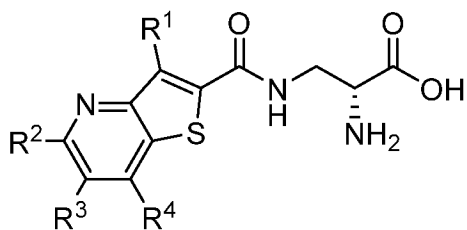
экспериментов, например, путем построения матрицы значений и тестирования различных точек в матрице, что находится в пределах компетенции квалифицированного врача.

В контексте настоящего изобретения термины "лечение" и "осуществление лечения" означают контроль и уход за пациентом с целью противодействия заболеванию. Предполагается, что термин включает полный спектр мероприятий по лечению определенного заболевания (например, депрессии), от которого страдает пациент, как, например, введение активного соединения для облегчения симптомов или осложнений, для замедления прогрессирования депрессии, для облегчения или смягчения симптомов или осложнений, и/или для излечения или устранения депрессии. Пациентом, подлежащим лечению, предпочтительно является млекопитающее, в частности человек. В контексте настоящего изобретения термин "заболевание" может применяться как синоним нарушения, состояния, дисфункции, нарушения функции и т. п.

2. Варианты осуществления настоящего изобретения

Ниже раскрыты варианты осуществления настоящего изобретения. Первый вариант осуществления обозначен как E1, второй вариант осуществления обозначен как E2 и т. д.

E1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где



I

R¹ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄галогеналкила, циано, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила;

R² выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄галогеналкила, циано, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила;

R³ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₄галогеналкила, циано, C₃₋₆циклоалкила и C₁₋₄алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} гидроксигалогеналкила, циано, NR^aR^b , SR^cR^d , OR^6 , $L-(OR^6)$ и R^7 ;

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} гидроксигалогеналкила;

L представляет собой C_{1-3} алкилен; и

R^7 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-, 5- или 6-членного гетероцикла и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные циклоалкил, фенил, гетероцикл или гетероарил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, где указанные C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F.

E2. Соединение по варианту осуществления E1 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила, OR^6 и R^7 ;

R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; и

R^7 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила и фенила, где указанный циклоалкил и фенил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, где указанные C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F.

Е3. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород.

Е4. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1 – Е3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой C_{1-3} алкил (например, этил).

Е5. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород.

Е6. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и галогена.

Е7. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила.

Е8. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород.

Е9. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 и R^3 представляют собой водород.

Е10. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-4} алкил.

Е11. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е10 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой метил.

Е12. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-4} фторалкил.

Е13. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген.

Е14. Соединение по любому из вариантов осуществления Е1-Е9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой фенил, незамещенный или замещенный C_{1-3} алкилом.

E15. Соединение по любому из вариантов осуществления E1-E9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-4} алкокси.

E16. Соединение по варианту осуществления E15 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из изопропокси, этокси и метокси.

E17. Соединение по любому из вариантов осуществления E1-E9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси, NR^aR^b , SR^cR^d , галогена и фенила, незамещенного или замещенного этилом.

E18. Соединение по любому из вариантов осуществления E1-E9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, изопропокси, этокси, метокси, циклопропила, фтора, брома, диметиламино, метилтио и этилфенила.

E19. Соединение по варианту осуществления E1, где соединение выбрано из группы, состоящей из

(R)-2-амино-3-[[7-тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-этилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[[7-(дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-изопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[[7-(2-этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-метокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[[7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-этокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-бромтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-гидроксиметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[[7-(фторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(6-фтор-7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты и

(R)-2-амино-3-[(6,7-диметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты; или его фармацевтически приемлемая соль.

E20. Соединение по варианту осуществления E1, где соединение представляет собой (R)-2-амино-3-[(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановую кислоту, или его фармацевтически приемлемая соль.

E21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из вариантов осуществления E1-E20 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.

E22. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из вариантов осуществления E1-E20 для применения в качестве лекарственного препарата.

E23. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E1-E21 для применения в лечении депрессии.

E24. Соединение или фармацевтическая композиция по варианту осуществления E23, где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, в том числе биполярной депрессии I типа и биполярной депрессии II типа, и депрессии легкой, средней или тяжелой степени.

E25. Соединение или фармацевтическая композиция по варианту осуществления E24, где депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство.

E26. Соединение или фармацевтическая композиция по варианту осуществления E24, где депрессия представляет собой устойчивую к лечению депрессию.

E27. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E1-E21 для применения в лечении состояния, выбранного из суицидального мышления, биполярного расстройства (в том числе биполярной депрессии), обсессивно-компульсивного расстройства и эпилептического статуса.

E28. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по варианту осуществления E27 для применения в лечении суицидального мышления.

E29. Способ лечения депрессии, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления E1-E21 пациенту, нуждающемуся в этом.

E30. Способ лечения депрессии по варианту осуществления E29, где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, в том числе

биполярной депрессии I типа и биполярной депрессии II типа, и депрессии легкой, средней или тяжелой степени.

E31. Способ лечения депрессии по любому из вариантов осуществления E29-E30, где депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство.

E32. Соединение или фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления E29-E30, где депрессия представляет собой устойчивую к лечению депрессию.

E33. Способ лечения состояния, выбранного из суицидального мышления, биполярного расстройства (в том числе биполярной депрессии), обсессивно-компульсивного расстройства и эпилептического статуса, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления E1-E21 пациенту, нуждающемуся в этом.

E34. Способ лечения суицидального мышления, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления E1-E21 пациенту, нуждающемуся в этом.

E35. Применение соединения, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления E1-E21 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении депрессии.

E36. Применение соединения или фармацевтической композиции по варианту осуществления E35, где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, в том числе биполярной депрессии I типа и биполярной депрессии II типа, и депрессии легкой, средней или тяжелой степени.

Ссылка на соединения, охватываемые настоящим изобретением, включает свободное вещество (цвиттер-ион) на основе соединений по настоящему изобретению, фармацевтически приемлемые соли соединений по настоящему

изобретению, такие как соли присоединения кислоты или соли присоединения основания, и полиморфные и аморфные формы соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей. Кроме того, соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли потенциально могут существовать в несольватированных, а также в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Как сольватированные, так и несольватированные формы охватываются настоящим изобретением.

Названия соединения могут быть определены с помощью алгоритма для присваивания названий Struct=Name в рамках CHEMDRAW®.

Следует понимать, что соединения по настоящему изобретению могут иметь таутомерные формы, стереоизомеры, геометрические изомеры, и что они также представляют собой варианты осуществления настоящего изобретения.

Рацемические формы могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, например, путем разделения их диастереомерных солей с помощью оптически активной кислоты и освобождения оптически активного аминного соединения путем обработки основанием. Разделение таких диастереомерных солей может быть достигнуто, например, фракционной кристаллизацией. Оптически активные кислоты, подходящие для этой цели, могут включать без ограничения d- или l-винную, миндальную или камфорсульфоновую кислоты. Другой способ разделения рацематов на оптические антиподы основан на хроматографии на оптически активной матрице. Соединения по настоящему изобретению также могут быть разделены путем образования и хроматографического отделения диастереомерных производных от хиральных дериватизирующих реагентов, таких как хиральные алкилирующие или ацилирующие реагенты, с последующим отщеплением хирального вспомогательного вещества. Любой из вышеупомянутых способов может быть применен либо для разделения оптических антиподов соединений по настоящему изобретению *per se*, либо для разделения оптических антиподов синтетических промежуточных соединений, которые затем могут быть превращены способами, описанными в данном документе, в оптически разделенные конечные продукты, которые являются соединениями по настоящему изобретению. Могут быть использованы дополнительные способы разделения оптических изомеров,

известные специалистам в данной области техники. Такие способы включают таковые, обсуждаемые в J. Jaques, A. Collet и S. Wilen в *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York, 1981. Оптически активные соединения также могут быть получены из оптически активных исходных веществ.

Также в настоящее изобретение включены изотопно меченые соединения, которые являются подобными таковым, заявленным в формуле I, где один или несколько атомов представлены атомом того же элемента, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе (например, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}F и т. п.). Особенно следует отметить замещенные ^2H соединения, т. е. соединения, где один или несколько атомов H представлены дейтерием.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения один или несколько атомов водорода соединения формулы I представлены дейтерием. Признано, что элементы присутствуют с природным относительным содержанием изотопов в большинстве синтетических соединений и приводят к неотъемлемому включению дейтерия. Однако природное относительное содержание изотопов водорода, таких как дейтерий, является незначительным (приблизительно 0,015%) по сравнению со степенью стабильного изотопного замещения соединений, указанных в данном документе. Таким образом, при использовании в данном документе обозначение атома как дейтерия в положении означает, что относительное содержание дейтерия является в значительной степени больше, чем природное значительное содержание дейтерия. Подразумевается, что любой атом, не обозначенный как конкретный изотоп, представляет собой любой устойчивый изотоп этого атома, что будет очевидно обычному специалисту в данной области техники.

В одном варианте осуществления обозначение положения как "D" в соединении характеризуется минимальным включением дейтерия, составляющим более чем приблизительно 60% в данном положении, например, более чем приблизительно 70% в данном положении, например, более чем приблизительно 80% в данном положении, например, более чем приблизительно 85% в данном положении. В дополнительном варианте осуществления обозначение положения как "D" в соединении характеризуется минимальным включением дейтерия, составляющим более чем приблизительно 90% в данном положении, например, более чем

приблизительно 95% в данном положении, например, более чем приблизительно 97% в данном положении, например, более чем приблизительно 99% в данном положении.

а. Фармацевтически приемлемые соли

Соединения по настоящему изобретению обычно используются в виде свободного вещества или в виде его фармацевтически приемлемой соли. Если соединение формулы I содержит свободное основание, то такие соли могут быть получены традиционным способом путем обработки раствора или суспензии свободного основания формулы I с помощью молярного эквивалента фармацевтически приемлемой кислоты. Ниже описаны иллюстративные примеры подходящих органических и неорганических кислот.

В контексте настоящего изобретения подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли обозначают нетоксичные, т. е. физиологически приемлемые соли.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами при атомах азота в исходной молекуле. Указанные кислоты могут быть выбраны из, например, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, фосфорной кислоты, азотистой кислоты, серной кислоты, бензойной кислоты, лимонной кислоты, глюконовой кислоты, молочной кислоты, малеиновой кислоты, янтарной кислоты, винной кислоты, уксусной кислоты, пропионовой кислоты, щавелевой кислоты, малеиновой кислоты, фумаровой кислоты, глутаминовой кислоты, пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, сахараина и сульфоновых кислот, таких как метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота и бензолсульфоновая кислота.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлоридную соль.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидробромидную соль.

Термин "фармацевтически приемлемые соли" также включает соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями на кислотных группах соединений формулы I. Указанные основания могут быть выбраны из, например, оснований щелочных металлов, таких как гидроксид натрия, гидроксид лития,

гидроксид калия, щелочноземельных оснований, таких как гидроксид кальция и гидроксид магния, и органических оснований, таких как триметиламин.

Дополнительные примеры кислот и оснований, применимых для образования фармацевтически приемлемых солей, можно найти, например, в Stahl и Wermuth (Eds) "Handbook of Pharmaceutical salts. Properties, selection, and use", Wiley-VCH, 2008.

3. Состояния, подлежащие лечению

Настоящее изобретение охватывает применение соединений по настоящему изобретению для лечения всех заболеваний и нарушений, перечисленных выше.

Как описано выше, настоящее изобретение может быть применимо в лечении депрессии и депрессивных расстройств. Следовательно, в одном варианте осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль применяют для лечения депрессии.

Установление диагноза депрессии обычно следует после клинической оценки, осуществляемой психиатром или другими специалистами в области психического здоровья. Два наиболее известных набора диагностических критериев для большого депрессивного расстройства и других депрессивных расстройств или расстройств настроения изложены в DSM, Руководстве по диагностике и статистическому учету психических расстройств, четвертом издании (DSM IV), опубликованном Американской ассоциацией психиатров, и ICD (ICD-10: Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем – 10^й пересмотр, периодически публикуемая Всемирной организацией здравоохранения) или любой другой психиатрической системе классификации.

Признаки и симптомы депрессии представляют собой, например, снижение настроения, потерю интереса (ангедонию), изменение веса или аппетита, нарушение сна, психомоторное возбуждение (объективное или субъективное), утомляемость, чувство никчемности, затруднение концентрации, суицидальные мысли, потерю уверенности в себе, нарушение половой функции и самообвинение.

Таким образом, в одном варианте осуществления настоящего изобретения, лечение с помощью соединений по настоящему изобретению предотвращает, изменяет, уменьшает или облегчает один или несколько признаков или симптомов депрессии, выбранных из группы, состоящей из сниженного настроения, потери

интереса (ангедонии), изменения веса или аппетита, нарушений сна, психомоторной активности (объективной или субъективной), утомляемости, чувства никчемности, трудности с концентрацией внимания, суицидального мышления, потери уверенности в себе, нарушения половой функции и самообвинения. Специалисту в данной области техники известны различные тесты для измерения улучшения симптомов депрессии. Примерами теста для измерения улучшений являются без ограничения оценочные шкалы HAM-D или MADRS.

В одном варианте осуществления депрессия представляет собой большое депрессивное расстройство.

В дополнительном варианте осуществления депрессия представляет собой устойчивую к лечению депрессию.

В дополнительном варианте осуществления депрессия выбрана из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, в том числе биполярной депрессии I типа и биполярной депрессии II типа, и депрессии легкой, средней или тяжелой степени.

Применяемые в клинической практике антагонисты NMDA, такие как кетамин и декстрометорфан, как правило, являются эффективными у пациентов с невропатической болью [Hy et al., Expert Rev Clin Pharmacol. 2011 May 1; 4(3): 379-388]. Следовательно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль применяют в лечении боли. В дополнительном варианте осуществления боль представляет собой невропатическую боль.

Доклинические животные модели демонстрировали прокогнитивные и антидепрессантоподобные эффекты при применении модуляторов сайта связывания глицина NDMA [Peyrovian et al., Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry. 92 (2019) 387-404]. Следовательно, в одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль применяют в лечении состояния, выбранного

из суицидального мышления, биполярного расстройства (в том числе биполярной депрессии), обсессивно-компульсивного расстройства и эпилептического статуса.

В дополнительном варианте осуществления соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль применяют в лечении суицидального мышления.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль применяют в лечении неврологического нарушения или нервно-психиатрического нарушения.

а. Комбинированное лечение

В одном варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы I предназначены для применения в виде отдельного средства для лечения в качестве единственного активного соединения. В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения формулы I могут применяться в комбинации с другими средствами применимыми в лечении нарушения, например, депрессии. Предполагается, что используемые в данном документе термины "комбинированное применение", "в комбинации с" и "комбинация" и т. п. в контексте способа по настоящему изобретению, включающему комбинированное введение терапевтически эффективных количеств соединения формулы I и другого соединения, при этом данное соединение является применимым в лечении нейродегенеративного заболевания или нарушения, означают введение соединения формулы I одновременно или последовательно в любом порядке совместно с указанным другим соединением.

Два соединения можно вводить одновременно или последовательно с временным промежутком между введениями двух соединений. Два соединения можно вводить либо в виде части одних и тех же фармацевтических состава или композиции, либо в виде отдельных фармацевтических составов или композиций. Два соединения можно вводить в один и тот же день или в различные дни. Их можно вводить с помощью одного и того же пути введения, например, путем перорального введения, путем введения препарата-депо, путем внутримышечной инъекции или внутривенной инъекции, или с помощью различных путей, где одно соединение, например, вводят перорально или помещают в виде препарата-депо, а другое соединение, например, вводят инъекцией. Два соединения можно вводить в соответствии с одной и той же схемой или интервалом дозирования, как,

например, один раз или два раза в сутки, один раз в неделю или один раз в месяц, или в соответствии с разными схемами дозирования, например, где одно соединение вводят один раз в сутки, а другое соединение вводят два раза в сутки, или один раз в неделю, или один раз в месяц.

В некоторых случаях пациент, подлежащий лечению, может уже подвергаться лечению с применением одного или нескольких других соединений, применимых в лечении депрессии, в момент начала лечения с применением соединения по настоящему изобретению. В других случаях пациент может уже подвергаться лечению с применением соединения по настоящему изобретению в момент начала лечения с применением одного или нескольких других соединений, применимых в лечении депрессии или психоза. В других случаях лечение с применением соединения по настоящему изобретению и лечение с применением одного или нескольких других соединений, применимых в лечении психоза, начинают одновременно.

b. Соединения для комбинированного лечения

Примеры терапевтически активных соединений, которые можно предпочтительно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению, включают седативные или снотворные средства, такие как бензодиазепины; противосудорожные средства, такие как ламотриджин, вальпроевая кислота, топирамат, габапентин, карбамазепин; нормотимические средства, такие как литий; допаминергические лекарственные средства, такие как агонисты допамина и L-допа; лекарственные средства для лечения ADHD, такие как атомоксетин; психостимулирующие средства, такие как модафинил, кетамин, метилфенидат и амфетамин; другие антидепрессанты, такие как мirtазапин, миансерин, вортиоксетин, ципралекс и бупропион; гормоны, такие как T3, эстроген, DHEA и тестостерон; атипичные антипсихотические средства, такие как оланзапин, брекспипразол и аripипразол; типичные антипсихотические средства, такие как галоперидол; лекарственные средства для лечения болезни Альцгеймера, такие как ингибиторы холинэстеразы и мемантин, фолиевая кислота; S-аденозилметионин; иммуномодуляторы, такие как интерфероны; опиаты, такие как бупренорфины; антагонисты рецептора 1 ангиотензина II (антагонисты AT1); ингибиторы ACE; статины; и антагонист альфа-1-адренергического рецептора, такой как празозин.

с. Пути введения

Фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы I, либо в виде единственного активного соединения, либо в комбинации с другим активным соединением могут быть, в частности, составлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный, ректальный, назальный, трансбуккальный, сублингвальный, пульмональный, трансдермальный и парентеральный (например, подкожный, внутримышечный и внутривенный) пути.

Следует принимать во внимание, что путь будет зависеть от общего состояния здоровья и возраста субъекта, подлежащего лечению, природы подлежащего лечению состояния и активного ингредиента.

d. Дозы

В одном варианте осуществления соединение по настоящему изобретению вводят в количестве от приблизительно 0,5 мг/кг массы тела до приблизительно 50 мг/кг массы тела в день. В частности, ежедневная дозировка может находиться в диапазоне от 1 мг/кг массы тела до приблизительно 30 мг/кг массы тела в день. Точные дозировки будут зависеть от частоты и способа введения, пола, возраста, веса и общего состояния здоровья подлежащего лечению субъекта, природы и тяжести подлежащего лечению состояния и каких-либо сопутствующих подлежащих лечению заболеваний, предполагаемого эффекта лечения, а также других факторов, известных специалистам в данной области.

В одном варианте осуществления частота введения составляет 1, 2, 3, 4 или 5 раз в день.

В одном варианте осуществления частота введения составляет один раз в неделю.

В одном варианте осуществления частота введения составляет два раза в неделю.

Типичная дозировка для перорального введения для взрослых будет находиться в диапазоне 100–3000 мг/сутки соединения по настоящему изобретению, как, например, 700–2800 мг/сутки, как, например, 1000–2000 мг/сутки или 1200–1700 мг/сутки. Для удобства соединения по настоящему изобретению вводят в единичной лекарственной форме, содержащей указанные соединения в

количестве от приблизительно 100 мг до 1000 мг, например, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 750 мг или до 1000 мг соединения по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления частота введения составляет 1, 2, 3, 4 или 5 раз в день.

В одном варианте осуществления частота введения составляет один раз в неделю.

В одном варианте осуществления частота введения составляет два раза в неделю.

Типичная дозировка для IV введения для взрослых будет находиться в диапазоне 20–300 мг/сутки соединения по настоящему изобретению, как, например, 50–200 мг/сутки, как, например, 70–150 мг/сутки или 75–125 мг/сутки. Для удобства соединения по настоящему изобретению вводят в единичной лекарственной форме, содержащей указанные соединения в количестве от приблизительно 10 мг до 300 мг, например, 10 мг, 20 мг, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, 250 мг, 300 мг соединения по настоящему изобретению.

В одном варианте осуществления частота введения составляет один раз в неделю.

В одном варианте осуществления частота введения составляет два раза в неделю.

4. Фармацевтические составы и вспомогательные вещества

В дальнейшем термин "вспомогательное вещество" или "фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество" относится к фармацевтическим вспомогательным веществам, в том числе без ограничения наполнителям, антиадгезивным средствам, связующим средствам, покрытиям, красителям, разрыхлителям, ароматизаторам, веществам, улучшающим скольжение, смазывающим средствам, консервантам, сорбентам, подсластителям, растворителям, средам-носителям и вспомогательным средствам.

В настоящем изобретении также предусмотрена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I, такое как одно из соединений, раскрытых в экспериментальном разделе в данном документе. В настоящем изобретении также

предусмотрен способ получения фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть составлены с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами в соответствии с традиционными методиками, таким как методики, раскрытые в Remington, "The Science and Practice of Pharmacy", 22^е изд. (2013), под редакцией Allen, Loyd V., Jr.

Фармацевтические композиции для перорального введения включают твердые пероральные лекарственные формы, такие как таблетки, капсулы, порошки и гранулы; и жидкие пероральные лекарственные формы, такие как растворы, эмульсии, суспензии и сиропы, а также порошки и гранулы, подлежащие растворению или суспендированию в подходящей жидкости.

Твердые лекарственные формы для перорального введения могут быть представлены в виде отдельных единиц (например, таблеток, или твердых, или мягких капсул), каждая из которых содержит предварительно определенное количество активного ингредиента и предпочтительно одно или несколько подходящих вспомогательных веществ. При необходимости твердые лекарственные формы могут быть покрыты оболочками, такими как кишечнорастворимые оболочки, или они могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечивать модифицируемое высвобождение активного ингредиента, например, отсроченное или пролонгированное высвобождение, согласно способам, хорошо известным из уровня техники. При необходимости твердая лекарственная форма может представлять собой лекарственную форму, распадающуюся под действием слюны, например, таблетку, диспергируемую в полости рта.

Примеры вспомогательных веществ, пригодных для перорального твердого состава, включают без ограничения микрокристаллическую целлюлозу, кукурузный крахмал, лактозу, маннит, повидон, кроскармеллозу натрия, сахарозу, циклодекстрин, тальк, желатин, пектин, стеарат магния, стеариновую кислоту и низшие алкиловые эфиры целлюлозы. Аналогичным образом, твердый состав может включать вспомогательные вещества для составов с замедленным или пролонгированным высвобождением, известные из уровня техники, такие как глицерилмоностеарат и гипромеллоза. Если для перорального введения используется твердый материал, то состав можно получать, например, с помощью

смешивания активного ингредиента с твердыми вспомогательными веществами, а затем прессования смеси в стандартной таблетирующей машине; или состав, например, в виде порошка, гранулы или мини таблетки, может быть помещен, например, в твердую капсулу. Количество твердого вспомогательного вещества в стандартной дозе будет существенно варьировать, однако, как правило, будет находиться в пределах от приблизительно 25 мг до приблизительно 1 г.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения могут быть представлены в виде, например, настоек, сиропов, капель для перорального применения или наполненных жидкостью капсул. Жидкие лекарственные формы для перорального введения также могут быть представлены в виде порошков для растворения или суспендирования в водной или неводной жидкости. Примеры вспомогательных веществ, пригодных для перорального жидкого состава, включают без ограничения этанол, пропиленгликоль, глицерин, полиэтиленгликоли, поллоксамеры, сорбит, полисорбат, моно- и диглицериды, циклодекстрины, кокосовое масло, пальмовое масло и воду. Жидкие лекарственные формы для перорального введения можно получать, например, с помощью растворения или суспендирования активного ингредиента в водной или неводной жидкости, или с помощью включения активного ингредиента в жидкую эмульсию типа "масло-в-воде" или "вода-в-масле".

В твердых и жидких пероральных составах могут использоваться дополнительные вспомогательные вещества, такие как красители, ароматизирующие добавки и консерванты и т. п.

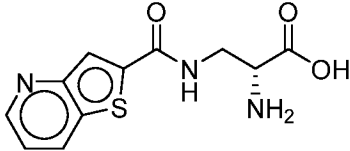
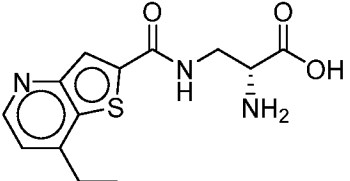
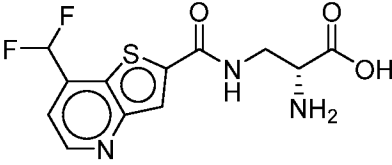
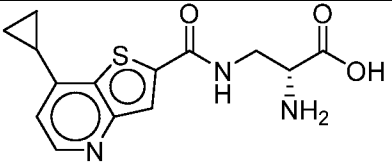
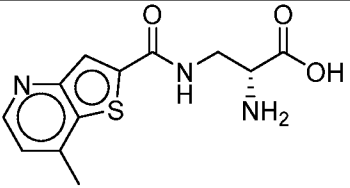
Фармацевтические композиции для парентерального введения включают стерильные водные и неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии для инъекции или инфузии, концентраты для инъекции или инфузии, а также стерильные порошки, перед применением подлежащие ресуспендированию в стерильных растворах или дисперсиях для инъекции или инфузии. Примеры вспомогательных веществ, пригодных для состава для парентерального введения, включают без ограничения воду, кокосовое масло, пальмовое масло и растворы циклодекстринов. Водные составы должны быть подходящим образом забуферены, если это необходимо, и приведены в состояние изотоничности с помощью достаточного количества физиологического раствора или глюкозы.

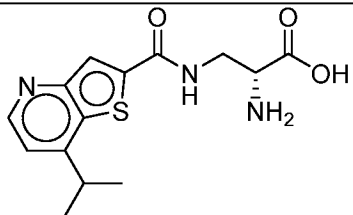
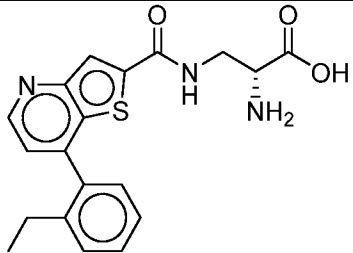
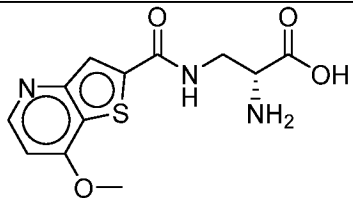
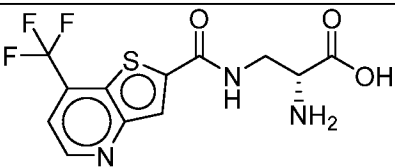
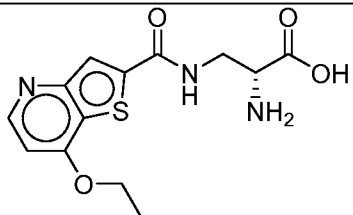
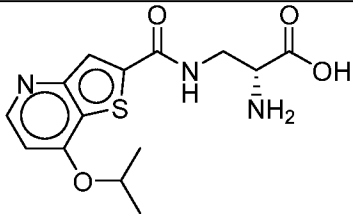
Другие типы фармацевтических композиций включают суппозитории, составы для ингаляционного введения, кремы, гели, кожные пластыри, имплантаты и составы для трансбуккального или сублингвального введения.

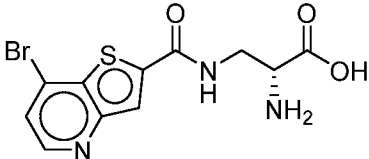
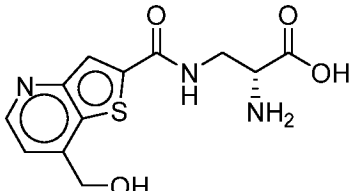
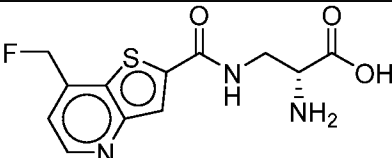
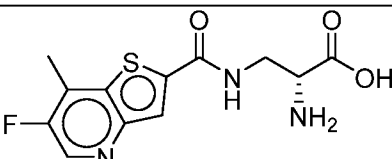
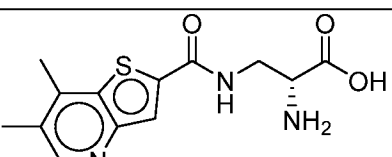
Необходимо, чтобы вспомогательные вещества, используемые для любого фармацевтического состава, соответствовали предполагаемому пути введения и были совместимы с активными ингредиентами.

5. Соединения по настоящему изобретению

Таблица 1. Иллюстративные соединения по настоящему изобретению

Пример	Название	Структура
Соединение 1a	(R)-2-амино-3-[[7-тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота	
Соединение 1b	(R)-2-амино-3-[(7-этилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	
Соединение 1c	(R)-2-амино-3-[(7-(дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	
Соединение 1d	(R)-2-амино-3-[(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	
Соединение 1e	(R)-2-амино-3-[(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	

Пример	Название	Структура
Соединение 1f	(R)-2-амино-3-[(7-изопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	
Соединение 1g	(R)-2-амино-3-[[7-(2-этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота	
Соединение 1h	(R)-2-амино-3-[(7-метокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	
Соединение 1i	(R)-2-амино-3-[[7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота	
Соединение 1j	(R)-2-амино-3-[(7-этокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	
Соединение 1k	(R)-2-амино-3-[(7-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	

Пример	Название	Структура
Соединение 1l	(R)-2-амино-3-[(7-бромтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	
Соединение 1m	(R)-2-амино-3-[(7-гидроксиметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	
Соединение 1n	(R)-2-амино-3-[(7-(фторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	
Соединение 1o	(R)-2-амино-3-[(6-фтор-7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	
Соединение 1p	(R)-2-амино-3-[(6,7-диметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота	

6. Экспериментальный раздел

а. Общие схемы получения соединений по настоящему изобретению

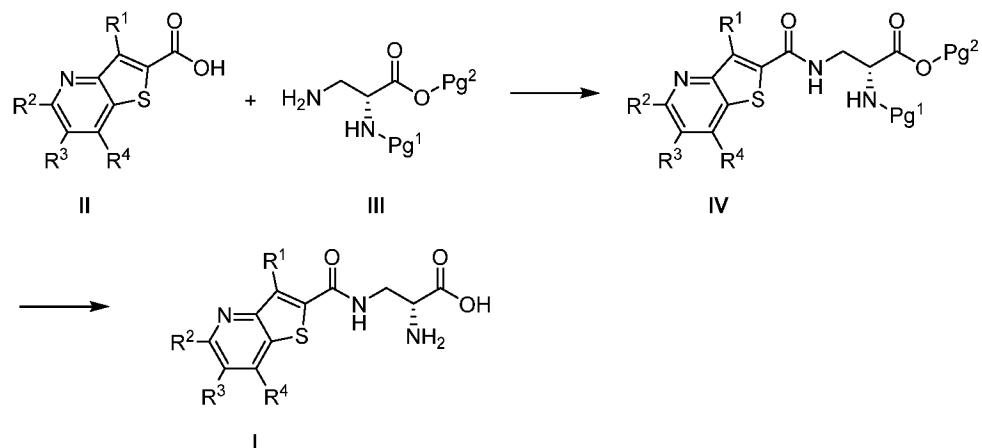
Соединения по настоящему изобретению общей формулы I, где R¹, R², R³ и R⁴ являются такими, как определено выше, могут быть получены посредством способов, изложенных на следующих схемах реакций 1–15 и в примерах. В описываемых способах можно использовать варианты или модификации, которые сами по себе известны химикам, специализирующимся в данной области, или могут быть очевидными для рядового специалиста в данной области. Кроме того,

для специалиста в данной области техники будут совершенно очевидны другие способы получения соединений по настоящему изобретению с учетом следующих схем реакций и примеров.

Схемы могут включать применение селективных защитных групп во время синтеза соединений по настоящему изобретению. Специалист в данной области сможет подобрать соответствующую защитную группу для конкретной реакции. Может потребоваться включить стратегии введения и удаления защитных групп для заместителей, таких как amino-, амидо-, карбоновая кислота и гидроксильные группы, в способы синтеза, описанные ниже, для синтеза соединений формулы I. Способы введения и удаления защитных групп для таких групп хорошо известны из уровня техники, и их можно найти в публикации T. Green, et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1991, 2nd Edition, John Wiley & Sons, New York.

На схемах в данном разделе представлены способы, применимые в синтезе соединений по настоящему изобретению. Они никоим образом не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Схема 1

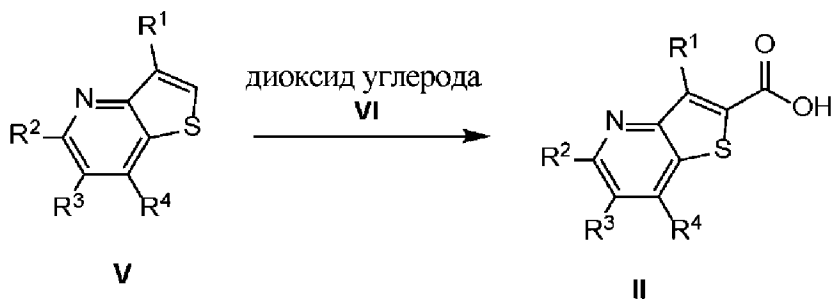


Соединения общей формулы I (схема 1) могут быть получены из соединений общей формулы IV посредством стандартных процедур удаления защитной группы. В качестве примера, соединения общей формулы I (схема 1) могут быть получены из соединений общей формулы IV где Pg^1 представляет собой Cbz и Pg^2

представляет собой бензил, с применением условий, таких как HBr в уксусной кислоте.

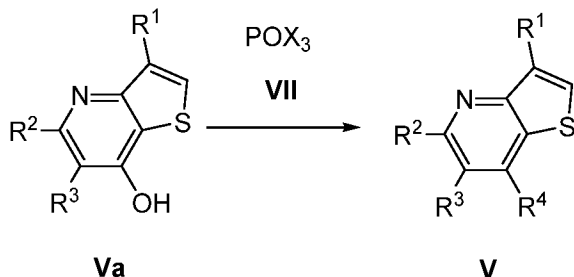
Соединения общей формулы IV могут быть получены посредством осуществления реакции защищенных аминов общей формулы III с карбоновыми кислотами (или их солью) общей формулы II посредством стандартного образования пептидной связи, как, например, с применением тетрафторбората O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия в присутствии основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

Схема 2



Тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновые кислоты (или их соль) общей формулы II (схема 2) могут быть получены из тиено[3,2-*b*]пиридина общей формулы V посредством депротонирования при низкой температуре с применением основания, такого как диизопропиламид лития (LDA), в растворителе, таком как тетрагидрофуран (THF), с последующим добавлением диоксида углерода VI, и реакцию смесь оставляли до достижения комнатной температуры.

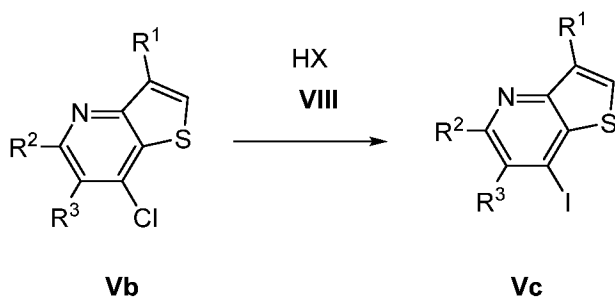
Схема 3



Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы V, где R⁴ представляет собой Cl, является коммерчески доступным. Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы V, где R⁴ представляет собой Br (схема 3), может быть получен посредством обработки

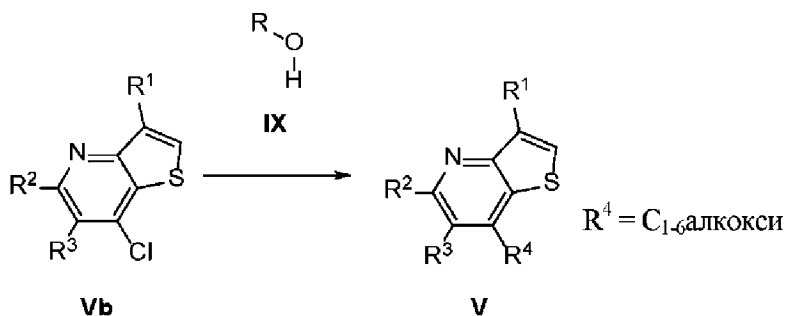
соединения **Va** реагентом, таким как оксидбромид фосфора(V) **VII**, при повышенной температуре.

Схема 4



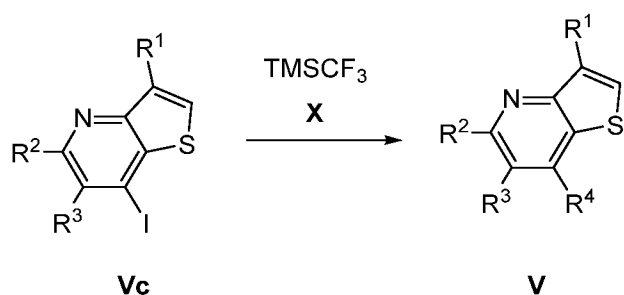
Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы **Vc** (схема 4) может быть получен посредством обработки соединения **Vb** в условиях реакции, например, HI в воде при повышенной температуре.

Схема 5



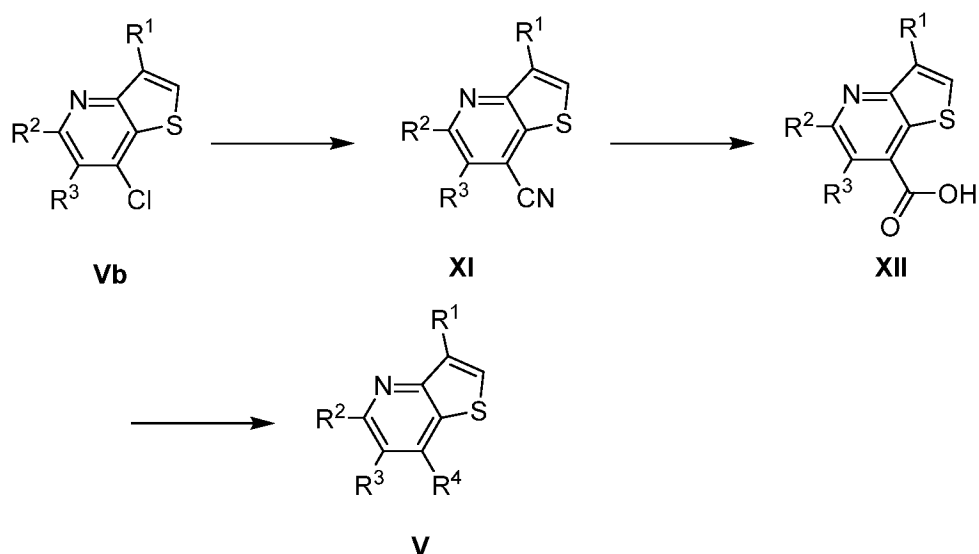
Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы **V** (схема 5), где R4 представляет собой C₁₋₆ алкокси, может быть получен посредством обработки соединения **Vb** в условиях реакции, например, в присутствии спирта ROH **IX**, депротонированного с помощью основания, такого как натрий, при повышенной температуре.

Схема 6



Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы **V** (схема 6), где R^4 может представлять собой трифторметил, как описано в общей формуле I, может быть получен посредством обработки соединения **Vc** в условиях реакции, например, в присутствии металлического катализатора, такого как йодид меди, реагента, такого как фторид калия, и перфторированного предшественника, такого как триметил(трифторметил)силан (TMSCF₃) **X**.

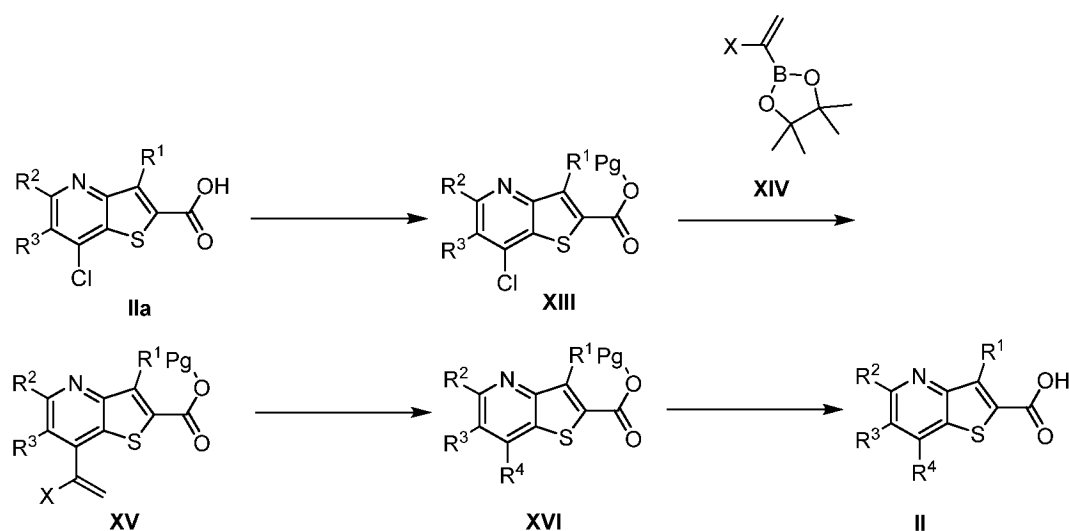
Схема 7



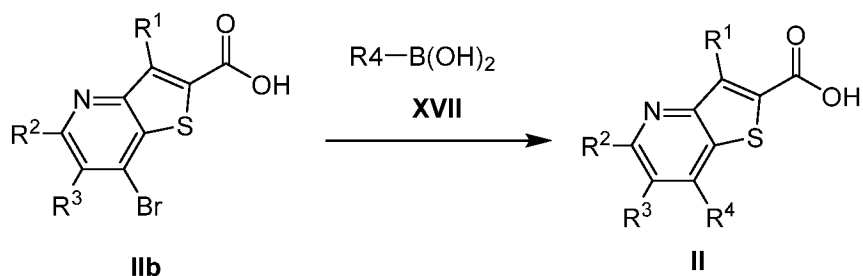
Тиено[3,2-*b*]пиридин общей формулы **V** (схема 7), где R^4 может представлять собой -CH₂-OH, как описано в общей формуле I, может быть получен из соединения **XII** посредством обработки восстановителем, таким как борогидрид натрия. Соединение **XII** может быть получено из соединения **XI** в условиях реакции, таких как хлористоводородная кислота в метаноле. Соединение **XI** может быть получено из соединения **Vb** применением реагента, такого как цианид цинка, в присутствии металлических катализаторов, таких как [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекса дихлорметана и бис(дибензилиденацетон)палладия и цинка.

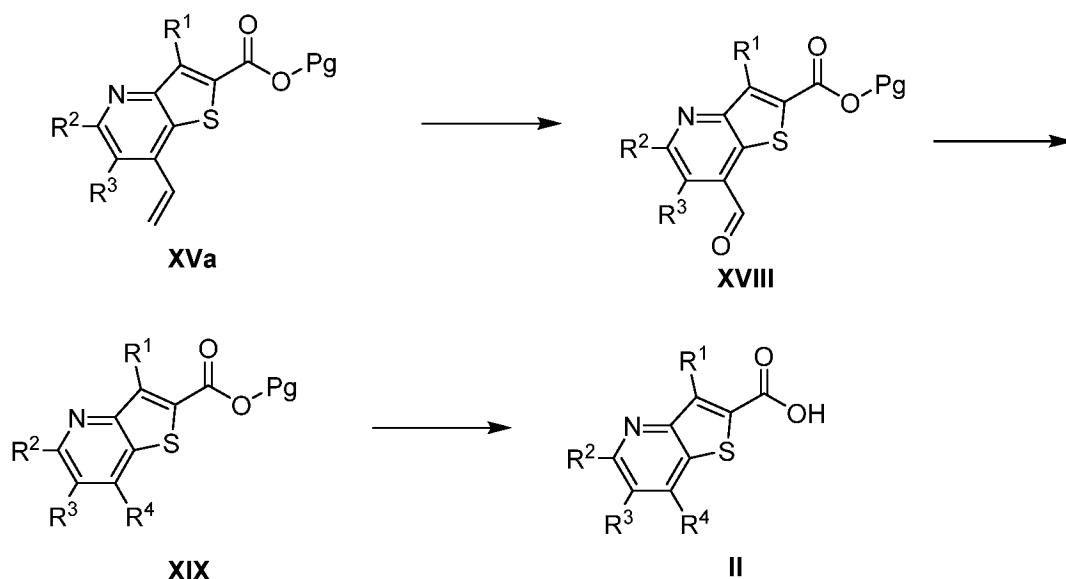
Схема 8



Тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота общей формулы II (или ее соль) (схема 8), где R⁴ может представлять собой этил, как описано в общей формуле I, может быть получена из соответствующего сложного эфира, где Pg может представлять собой метил, как в соединениях общей формулы XVI, посредством гидролиза в водных условиях при разнообразных условиях, известных химикам, специализирующимся в данной области. Соединения общей формулы XVI могут быть получены из соединений общей формулы XV, где X может представлять собой водород, в условиях реакции, например, гидрогенизации в присутствии катализатора, такого как палладий на углеороде. Соединения общей формулы XV могут быть получены посредством осуществления реакции соединений общей формулы XIII с реагентами общей формулы XIV в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекса дихлорметана и основания, такого как карбонат калия. Соединения общей формулы XIII, где Pg представляет собой метил, могут быть получены из соединений общей формулы Ia посредством обработки реагентом, таким как тионил хлорид, в метаноле в качестве растворителя.

Схема 9

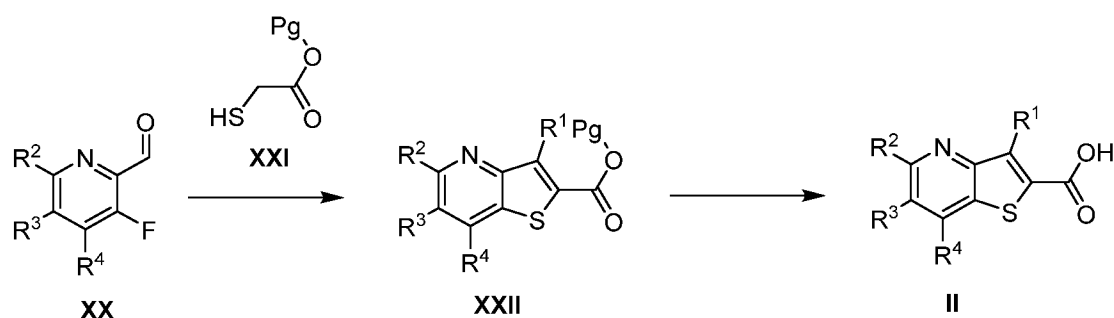
Соединения общей формулы **II** (или их соль), где R^4 является таким, как описано для формулы **I** (схема 9), могут быть получены посредством осуществления реакции соединений общей формулы **IIb** с реагентами общей формулы **XVII** в условиях реакции, например, в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс дихлорметана или [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) и основания, такого как карбонат натрия.

Схема 10

Тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота (или ее соль) общей формулы **II** (схема 10), где R^4 может представлять собой дифторметил, как описано в общей формуле **I**, может быть получена из соответствующего сложного эфира, где Pg может представлять собой метил, как в соединениях общей формулы **XIX**, посредством гидролиза в водных условиях при разнообразных условиях, известных химикам,

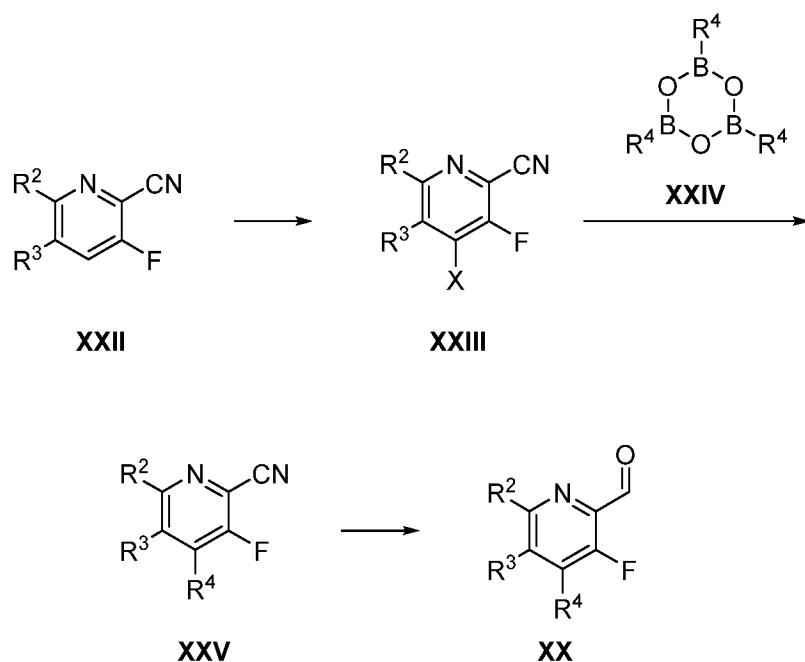
специализирующимся в данной области техники. Соединения общей формулы XIX, где R⁴ может представлять собой дифторметил, могут быть получены посредством обработки соединения общей формулы XVIII реагентами, такими как трифторид (диэтиламино)серы. Соединения общей формулы XVIII могут быть получены из соединений общей формулы XVa в присутствии озона с последующей обработкой реагентом, таким как трифенилфосфин.

Схема 11



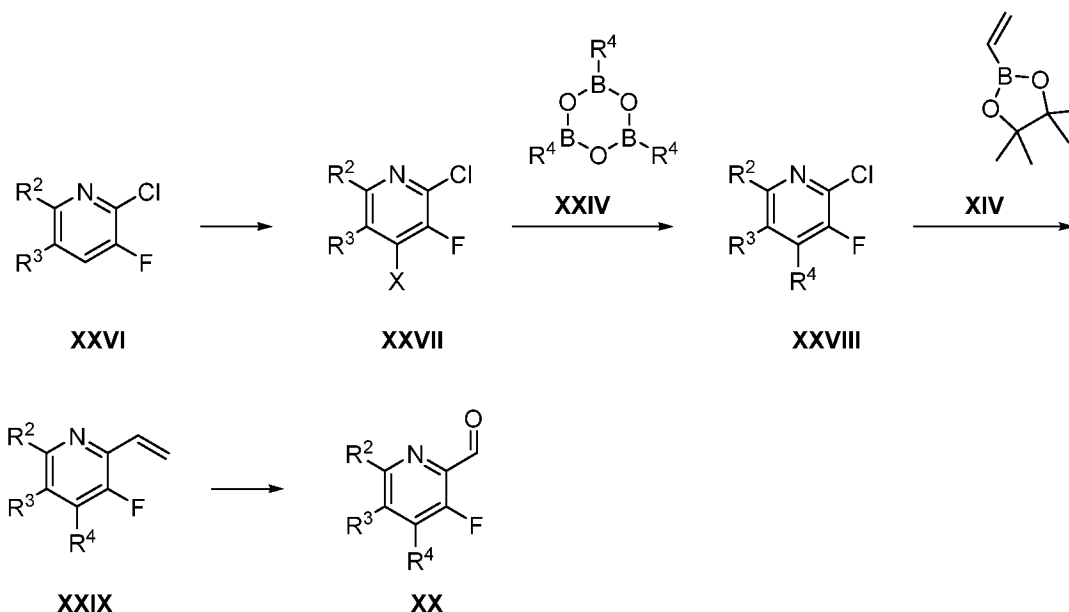
Тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота общей формулы II, где R¹ представляет собой водород (или ее соль) (схема 11), может быть получена из соответствующего сложного эфира, где Pg может представлять собой метил, как в соединениях общей формулы XXII, посредством гидролиза в водных условиях, известных химикам, специализирующимся в данной области техники. Соединения общей формулы XXII могут быть получены посредством осуществления реакции альдегидов общей формулы XX с реагентом общей формулы XXI в присутствии основания, такого как триэтиламин.

Схема 12

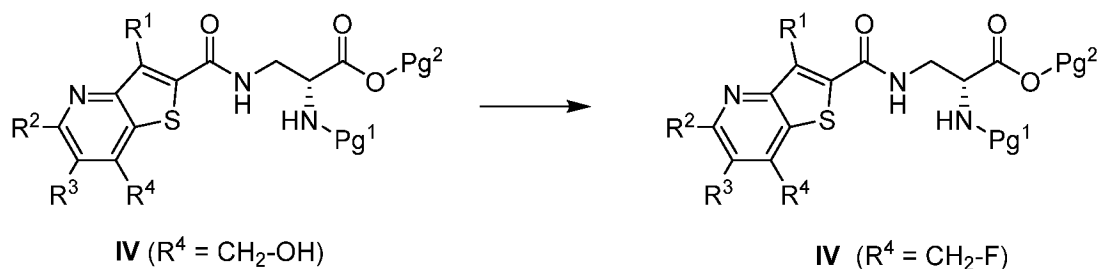


Альдегиды общей формулы **XX** (схема 12) могут быть получены из соединений общей формулы **XXV** с применением восстанавливающего реагента, такого как гидрид диизобутилалюминия. Соединения общей формулы **XXV** могут быть получены из соединений общей формулы **XXIII**, где X представляет собой галоген, например, йод, посредством осуществления реакции с реагентом, таким как **XXIV**, в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекса дихлорметана и основания, такого как фосфат калия. Соединения общей формулы **XXIII** могут быть получены из соединений общей формулы **XXII** посредством депротонирования с применением основания, такого как диизопропиламид лития, с последующим добавлением электрофильных соединений галогена, таких как молекулярный йод.

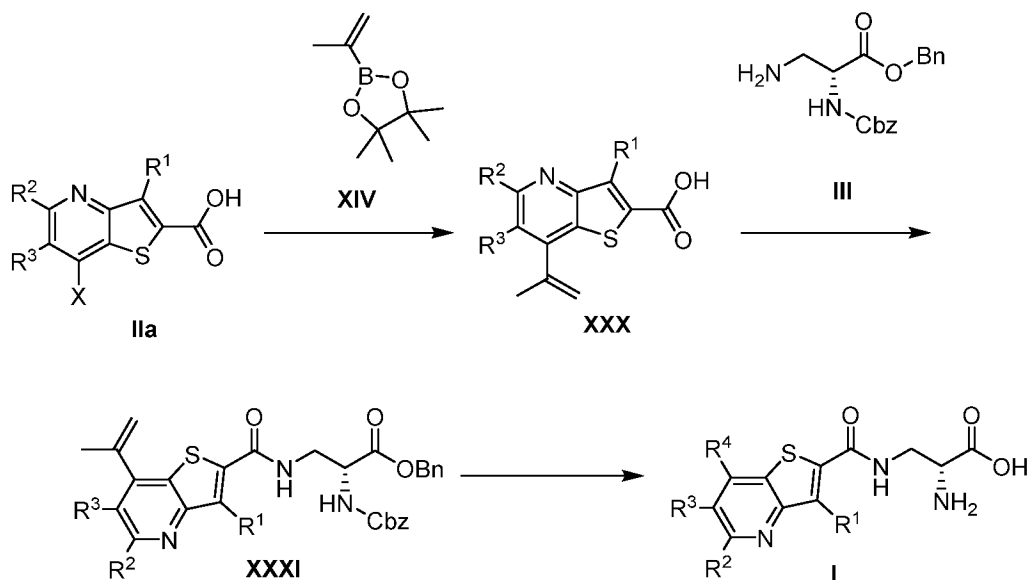
Схема 13



Альдегиды общей формулы **XX** (схема 13) могут быть получены из соединений общей формулы **XXIX** в условиях реакции, например, в присутствии озона, с последующей обработкой реагентом, таким как трифенилфосфин. Соединения общей формулы **XXIX** могут быть получены посредством осуществления реакции соединений общей формулы **XXVIII** с реагентами общей формулы **XIV** в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс дихлорметана и основания, такого как карбонат калия. Соединения общей формулы **XXVIII** могут быть получены из соединений общей формулы **XXVII**, где X представляет собой галоген, например, йод, посредством осуществления реакции с реагентом, таким как **XXIV**, в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), комплекс дихлорметана и основания, такого как карбонат калия. Соединения общей формулы **XXVII** могут быть получены из соединений общей формулы **XXVI** посредством депротонирования с применением основания, такого как диизопропиламид лития, с последующим добавлением электрофильных соединений галогена, таких как молекулярный йод.

Схема 14

Соединения общей формулы IV (схема 14), где $R^4 = -\text{CH}_2\text{F}$, могут быть получены из соединений общей формулы IV, где $R^4 = -\text{CH}_2\text{OH}$, с применением реагентов, таких как трифторид (диэтиламино)серы.

Схема 15

Соединения общей формулы I, где R^4 представляет собой изопропил (схема 15), могут быть получены из соединений общей формулы XXXI в условиях реакции, например, гидрогенизации в присутствии катализатора, такого как палладий на углеороде. Соединения общей формулы XXXI могут быть получены путем осуществления реакции защищенных аминов общей формулы III с карбоновыми кислотами общей формулы XXX посредством стандартных способов образования пептидной связи, например, с применением тетрафторбората О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония в присутствии основания, такого как N,N-диизопропилэтиламин, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид. Соединения общей формулы XXX могут быть получены посредством

осуществления реакции соединений общей формулы **IIa**, где X представляет собой Cl или Br соответственно, с реагентом формулы **XIV** в условиях реакции, например, в присутствии катализатора, такого как [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), и основания, такого как карбонат калия.

в. Общие способы

Способы LC-MS

Аналитические данные LC-MS получали с применением одного из способов, определенных ниже.

Способ AA. Применяли Acquity UPLC-MS от Waters. Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм; температура колонки: 60°C; система растворителей: A = вода/трифторуксусная кислота (99,965:0,035) и B = ацетонитрил/вода/трифторуксусная кислота (94,965:5:0,035); способ: линейное градиентное элюирование с помощью A:B = от 90:10 до 0:100 за 1,0 минуты и при скорости потока 1,2 мл/мин.

Способ BB. Применяли Acquity UPLC-MS от Waters. Колонка: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм; температура колонки: 60°C; система растворителей: A = вода/трифторуксусная кислота (99,5:0,5) и B = ацетонитрил/вода/трифторуксусная кислота (94,965:5:0,035); способ: линейное градиентное элюирование с помощью A:B = от 90:10 до 0:100 за 1,0 минуты и при скорости потока 1,2 мл/мин.

Препаративная HPLC

Препаративная HPLC (способ A). Прибор: Gilson GX-281 Liquid Handler, SHIMADZU LC-8A LCMS2010; колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% об./об. HCl); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 5% до 35% за 10 мин., затем удерживание при 100% в течение 3 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 35°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ B). Прибор: Gilson GX-215, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% об./об. HCl); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 0% до 28% за 10 мин., затем удерживание при 100% в течение 3 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 40°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ C). Прибор: Gilson GX-281 Liquid Handler, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% об./об. гидроксид аммония); подвижная фаза B: MeCN; градиент: от 42% до 72% за 10 мин., затем удерживание при 100% в течение 2,5 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 25°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ D). Прибор: Gilson GX-281, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: Gemini 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% об./об. гидроксид аммония); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 52% до 82% за 10 мин., затем удерживание при 100% в течение 2 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 30°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ E). Прибор: Gilson GX-281 Liquid Handler, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% об./об. гидроксид аммония); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 64% до 94% за 10 мин., затем удерживание при 100% в течение 2,5 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 25°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ F). Прибор: Gilson GX-281 Liquid Handler, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: Xtimate C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% об./об. гидроксид аммония); подвижная фаза B: MeCN; градиент: от 57% до 87% за 10 мин., затем удерживание при 100% в течение 2,5 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 25°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ G). Прибор: Gilson GX-215 Liquid Handler, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: DYA-5 C18 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза A: вода (0,05% об./об. HCl); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 6% до 36% за 10 мин., затем удерживание при 100% в течение 3 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 35°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ H). Прибор: Gilson GX-281, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: Phenomenex Gemini C18 250*50*10 мкм; подвижная фаза A: вода (10 mM NH_4HCO_3); подвижная фаза B: MeCN; градиент: B от 10 % до 40 %

за 11,2 мин., удерживание при 100% в течение 2,5 мин.; скорость потока (мл/мин.): 22; температура колонки: 40°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ I). Прибор: Gilson GX-281 Liquid Handler, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: Agela Durashell C18 150 мм × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,225% об./об. FA); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 32% до 62% за 10 мин., удерживание при 100% В в течение 2 мин; скорость потока (мл/мин): 25; температура колонки: 40°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ J). Прибор: Gilson GX-281, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: Waters Xbridge 150*25*5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ NH₄HCO₃); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 40% до 66% за 8,4 мин., затем удерживание при 100% в течение 2 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 30°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ K). Прибор: Gilson GX-281 Liquid Handler, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 0% до 25% за 8 мин., затем удерживание при 100% в течение 0 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 40°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ L). Прибор: Gilson GX-281 Liquid Handler, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: Agela ASB 150*25 мм*5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 0% до 25% за 8 мин., затем удерживание при 100% в течение 0 мин.; скорость потока (мл/мин.): 25; температура колонки: 40°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

Препаративная HPLC (способ M). Прибор: Gilson GX-281 Liquid Handler, Gilson 322 Pump, Gilson 156 UV Detector; колонка: Agela Durashell C18 150 мм × 25 мм × 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,225% об./об. FA); подвижная фаза В: MeCN; градиент: В от 40% до 70% за 10 мин., удерживание при 100% В в течение 0 мин; скорость потока (мл/мин): 25; температура колонки: 40°C и длина волны: 220 нм 254 нм.

¹H ЯМР спектры регистрировали при 300 МГц, 400 МГц, 500 МГц или 600 МГц с помощью приборов Bruker Avance. В качестве внутреннего стандарта использовали TMS. Значения химического сдвига выражали в ppm. Для множества сигналов ЯМР использовали следующие сокращения: s = синглет, d = дублет, t = триплет, q = квартет, qui = квинтет, h = гептет, dd = двойной дублет, dt = двойной

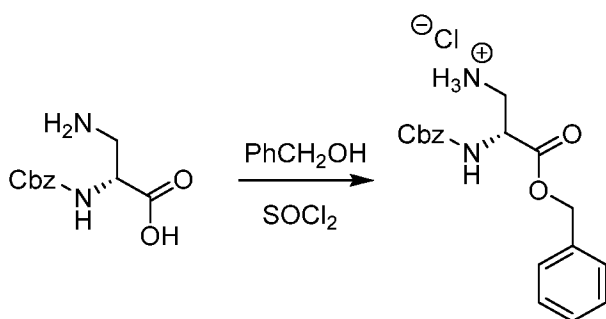
триплет, dq = двойной кватрет, tt = триплет триплетов, m = мультиплет, br s = широкий синглет и br = широкий сигнал.

Сокращения соответствовали ACS Style Guide: "The ACS Style guide – A manual for authors and editors" Janet S. Dodd, Ed. 1997, ISBN: 0841234620.

с. Получение промежуточных соединений

Промежуточное соединение 1

Хлорид (R)-3-(бензилокси)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-оксoproпан-1-аминия

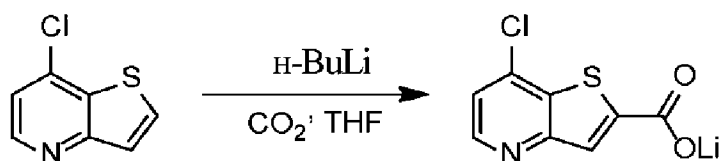


К фенолметанолу (56,0 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (2,1 г, 17,6 ммоль) при 28°C. После завершения добавления добавляли (R)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропановую кислоту (3,8 г, 15,9 ммоль) в нескольких частях и реакционную смесь перемешивали в течение 24 часов при 28°C. Избыток бензилового спирта удаляли при 80°C/0,02 бар и остаток перемешивали в циклогексане (35 мл) в течение 16 часов. Фильтрация и растирание осадка на фильтре с МТВЕ (50 мл) обеспечивало получение указанного в заголовке соединения (3,0 г).

LCMS (MH⁺): (m/z) = 329.2, *t_R* (min, Method AA)= 0.52.

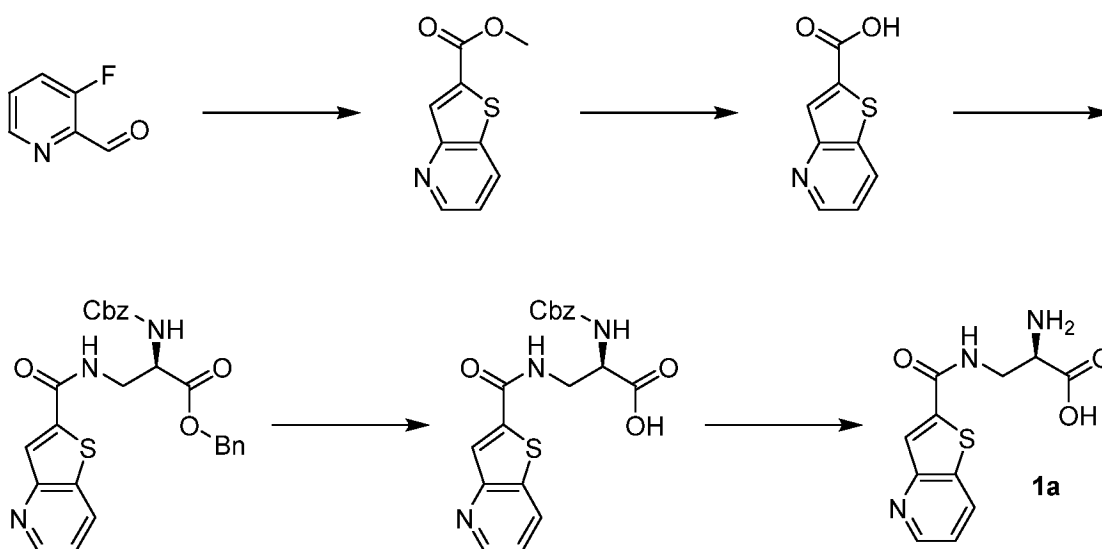
Промежуточное соединение 2

7-Хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат лития

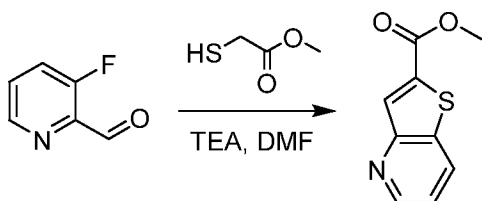


К раствору 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридина (10,0 г, 58,9 ммоль) в THF (150 мл) по каплям добавляли *n*-бутиллитий (*n*-BuLi) (2,5 М в гексане, 23,6 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут. Затем газообразный диоксид углерода (15 фунтов/кв. дюйм) барботировали через реакционный раствор и обеспечивали нагревание смеси до 20°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли с помощью THF (20 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре собирали и высушивали с получением 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (12 г).

d. Получение иллюстративных соединений по настоящему изобретению
Соединение 1a, представляющее собой (R)-2-амино-3-[[7-тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил]амино]пропановую кислоту
 Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[[7-тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты показана ниже.



Стадия 1. Метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат

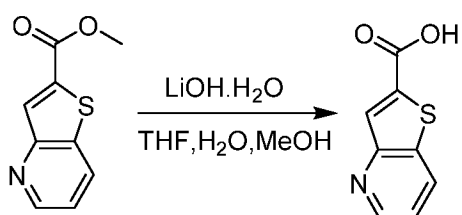


К смеси 3-фторпиколинальдегида (500 мг, 4,0 ммоль) и метил-2-меркаптоацетата (830 мг, 7,82 ммоль, 0,7 мл) в диметилформамиде (DMF) (10 мл) добавляли триэтиламин (TEA) (1,1 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 100°C в течение 4

часов. Смесь разбавляли с помощью H_2O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x 2), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (петролейный эфир: этилацетат=0~30%) с получением метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (620 мг).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.77 (dd, $J=4.50$, 1.37 Hz, 1 H), 8.22 (d, $J=0.78$ Hz, 1 H), 8.19-8.21 (m, 1 H), 7.35 (dd, $J=8.22$, 4.50 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H).

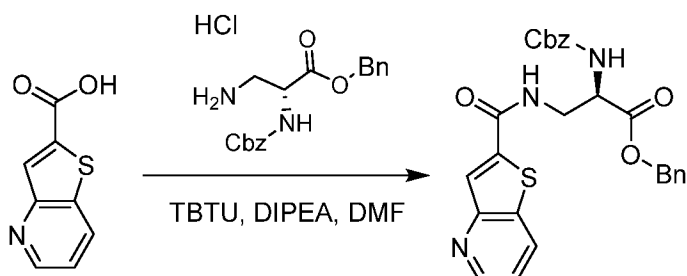
Стадия 2. Тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



Смесь метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (200 мг, 1,04 ммоль) и $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (87 мг, 2,1 ммоль) в MeOH (2 мл), тетрагидрофуране (THF) (2 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Смесь экстрагировали трет-бутилметилловым эфиром (MTBE) (5 мл x 2). Водную фазу доводили до pH=3~4 с помощью HCl (2 М, 1 мл). Осадок фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (160 мг).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.77 (dd, $J=4.27$, 1.25 Hz, 1 H), 8.56 (d, $J=8.28$ Hz, 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.51 (dd, $J=8.28$, 4.52 Hz, 1 H).

Стадия 3. Бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

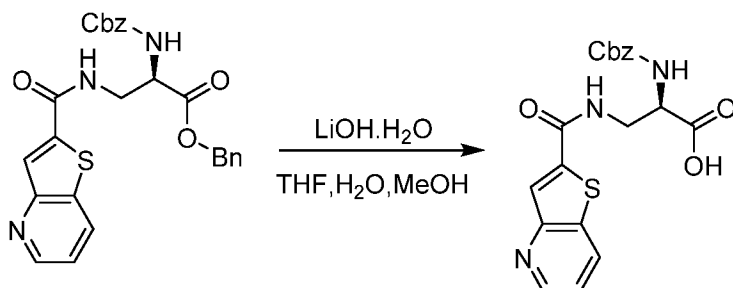


Смесь тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (160 мг, 0,9 ммоль), (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (326 мг, соль HCl),

тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуриония (430 мг) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,8 мл) в DMF (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Смесь разбавляли с помощью H₂O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x 2), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (петролейный эфир: этилацетат=0~80%) с получением бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (300 мг).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (dd, *J*=4.41, 1.32 Hz, 1 H), 8.17 (d, *J*=8.16 Hz, 1 H), 8.03 - 8.03 (m, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.23 - 7.36 (m, 12 H), 6.03-6.05 (m, 1 H), 5.20 (s, 2 H), 5.11 (s, 2 H), 4.62-4.63 (m, 1 H), 3.80 - 4.00 (m, 2 H).

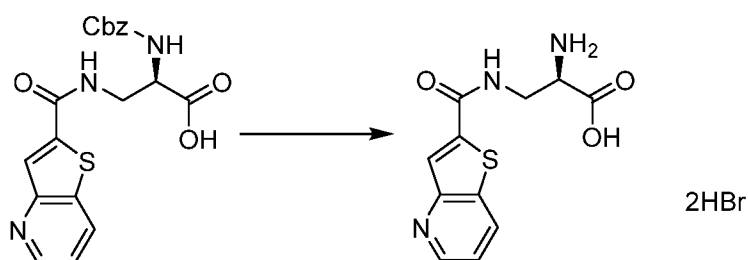
Стадия 4. (*R*)-2-(((Бензилокси)карбонил)амино)-3-(тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановая кислота



Смесь соединения бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг, 204,27 ммоль) и LiOH·H₂O (17 мг) в THF (2 мл), H₂O (2 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при 25°C в течение 15 ч. Смесь экстрагировали с помощью MTBE (5 мл x 2). Водную фазу доводили до pH=3~4 с помощью HCl (2 M, 1,5 мл). Осадок фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением (*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (45 мг).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01-9.04 (m, 1 H), 8.74 (dd, *J*=4.52, 1.51 Hz, 1 H), 8.53 (d, *J*=7.53 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.6-7.62 (m, 1 H), 7.46 (dd, *J*=8.28, 4.52 Hz, 1 H), 7.23 - 7.38 (m, 5 H), 4.97 - 5.10 (m, 2 H), 4.24 - 4.35 (m, 1 H), 3.51 - 3.75 (m, 2 H).

Стадия 5. (*R*)-2-Амино-3-[[7-тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота



Смесь соединения (*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (40 мг, 0,10 ммоль) и HBr (2 мл, 33% в уксусной кислоте) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь разбавляли с помощью MTBE (3 мл) и декантировали с помощью MTBE (3 мл x 3). Продукт лиофилизировали с получением (*R*)-2-амино-3-(тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты в виде соли с молекулами бромистоводородной кислоты (28 мг).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29-9.31 (m, 1 H), 8.84 (d, $J=4.52$ Hz, 1 H), 8.71-8.73 (m, 1 H), 8.38-8.39 (m, 3 H), 8.33 (s, 1 H), 7.61 (dd, $J=7.28, 4.77$ Hz, 1 H), 4.13 - 4.22 (m, 1 H), 3.79 - 3.88 (m, 1 H), 3.70 - 3.79 (m, 1 H).

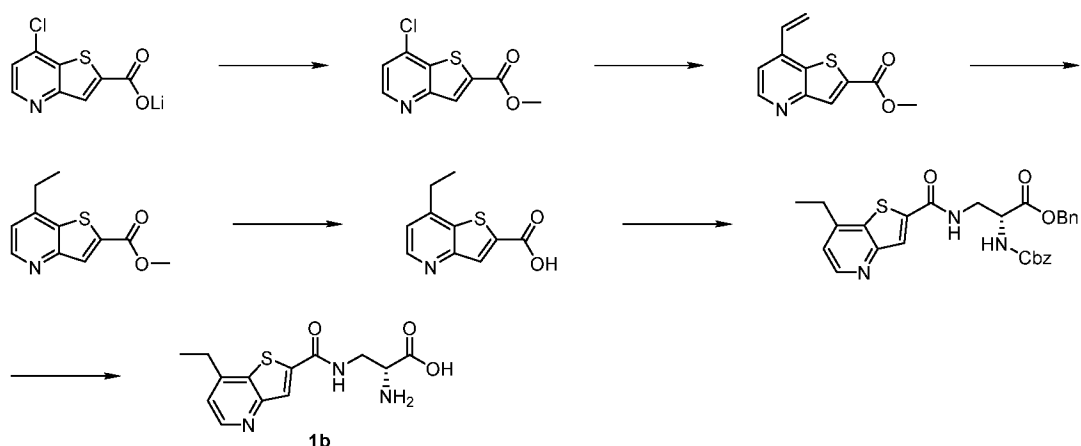
LCMS (MH⁺): m/z = 266.1, t_R (min, Method BB) = 0.16.

$[\alpha]^{20}_D$ = -20.0, (c = 2.0 mg/mL, CH₃OH)

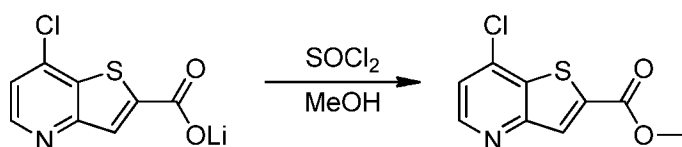
Соединение 1b

(*R*)-2-Амино-3-[(7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (*R*)-2-амино-3-[(7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты показана ниже.



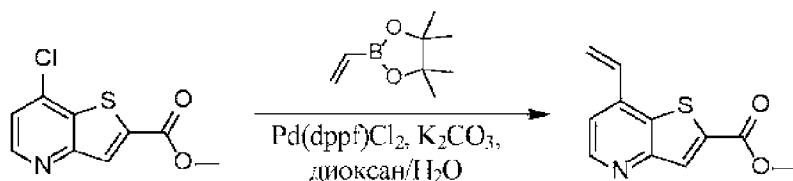
Стадия 1. Метил-7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



К раствору 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (0,5 г, 2,28 ммоль) в MeOH (10 мл), добавляли SOCl_2 (813 мг, 6,83 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 39 часов. Смесь концентрировали с получением метил-7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (0,5 г, выход 75%) в виде соли HCl.

LC-MS: $t_R = 0.844$ min, $m/z = 227.9$ $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Стадия 2. Метил-7-винилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат

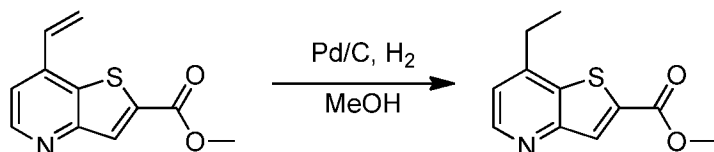


К раствору метил-7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (1,2 г, 5,27 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (974 мг, 6,32 ммоль) в диоксане (15 мл) и H_2O (1,5 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) (386 мг, 0,53 ммоль) и K_2CO_3 (2,19 г, 15,81 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (20 мл) и EtOAc (20 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc

(20 мл x 3) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью CombiFlash (петролейный эфир: EtOAc при EtOAc от 0% до 20%) с получением метил-7-винилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (920 мг).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (d, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 4.00 (s, 3H).

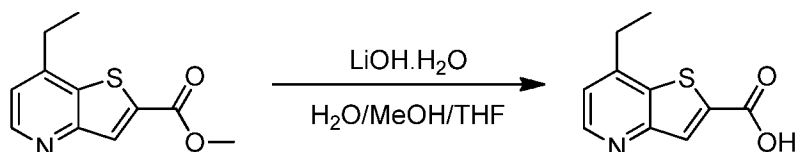
Стадия 3. Метил-7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



К раствору метил-7-винилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (0,17 г, 0,78 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10% Pd, 50% воды) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (баллон) при 10°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением метил-7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (0,1 г).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.93 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

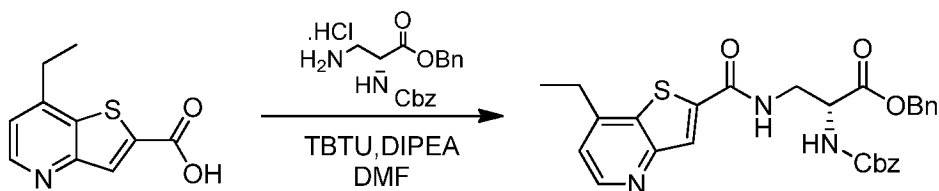
Стадия 4. 7-Этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



К раствору метил-7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (0,1 г, 0,45 ммоль) в смеси MeOH (4 мл), H₂O (2 мл) и THF (4 мл) добавляли LiOH·H₂O (38 мг, 0,90 ммоль). Смесь перемешивали при 10°C в течение 16 часов. Водный раствор HCl применяли, чтобы довести pH до 3. Реакционную смесь концентрировали с получением 7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (150 мг).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.23 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.49 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

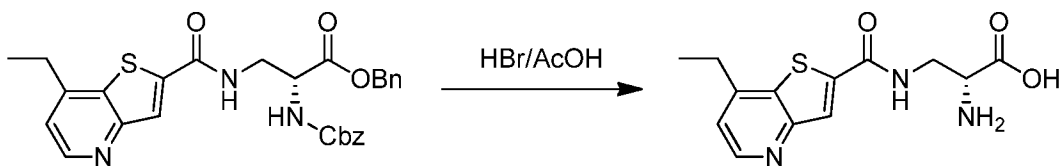
Стадия 5. (*R*)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (0,09 г) и (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (171 мг, 0,52 ммоль, соль HCl) в DMF (10 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурия (209 мг, 0,65 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (169 мг, 1,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 10°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc при EtOAc от 0% до 100%) с получением (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (70 мг).

LC-MS: $t_R = 0.911$ min, $m/z = 518.1$ [M + H]⁺.

Стадия 6. (*R*)-2-Амино-3-[(7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



Раствор (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (70 мг, 0,14 ммоль) в 30% HBr в AcOH (2 мл) нагревали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали и добавляли AcOH (2 мл). Образовавшийся светло-желтый осадок собирали посредством фильтрования, промывали с помощью AcOH (2 мл) и высушивали с получением (*R*)-2-амино-3-(7-этилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (23 мг) в виде соли HBr.

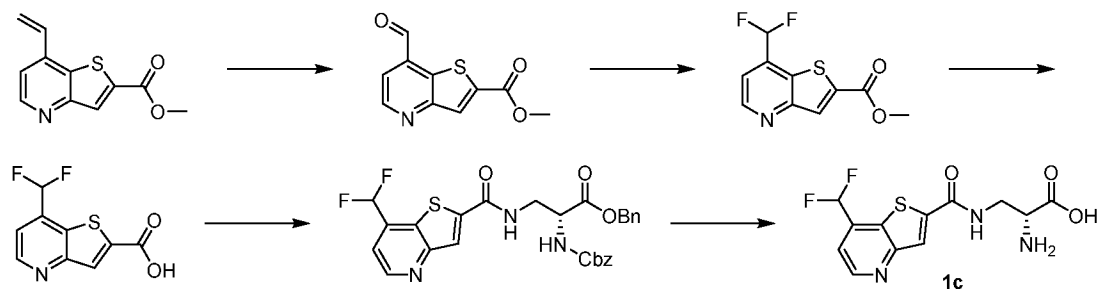
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.35 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.43-8.33 (m, 4H), 7.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 1H), 3.00 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

LCMS (MH^+): $m/z = 294$, t_R (min, Method BB) = 0.24. $[\alpha]^{20}_D = -2.0$ ($c = 1.0$ mg/mL, CH_3OH).

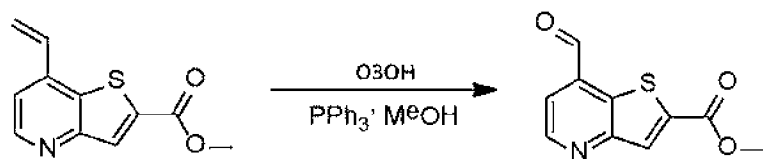
Соединение 1c

(R)-2-Амино-3-[[7-(дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[[7-(дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты показана ниже.



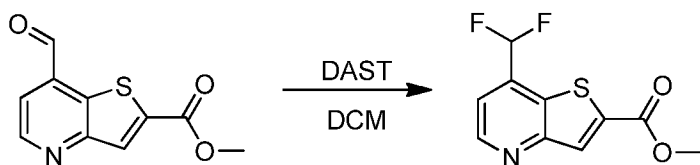
Стадия 1. Метил-7-формилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксилат



Озон барботировали через раствор метил-7-винилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (700 мг, 3,19 ммоль) в MeOH (30 мл) при -78°C в течение 10 мин., затем смесь нагревали до 25°C . Добавляли PPh_3 (1,26 г, 4,79 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью CombiFlash (петролейный эфир: EtOAc при EtOAc от 0% до 30%) с получением метил-7-формилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата (550 мг).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.35 (s, 1H), 9.10 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H).

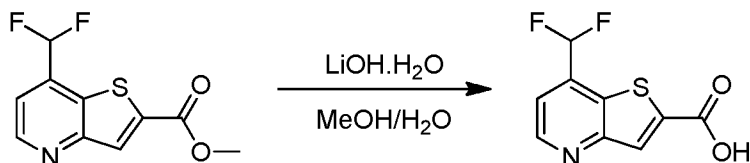
Стадия 2. Метил-7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



К раствору метил-7-формилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (550 мг, 2,49 ммоль) в дихлорметане (DCM) (15 мл) добавляли трифторид (диэтиламино)серы (DAST) (602 мг, 3,74 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь гасили водой (0,5 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью CombiFlash (петролейный эфир: EtOAc при EtOAc от 0% до 30%) с получением метил-7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (350 мг).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.89 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.17 - 6.73 (t, 1H), 4.01 (s, 3H).

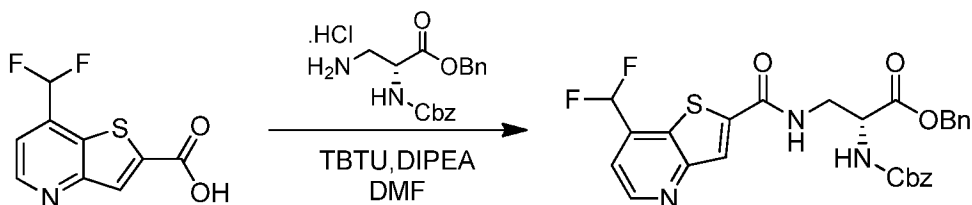
Стадия 3. 7-(Дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



К раствору метил-7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (440 мг, 1,81 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли LiOH.H₂O (228 мг, 5,43 ммоль), растворенный в воде (1 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (10 мл) и промывали с помощью EtOAc (10 мл), органический слой отбрасывали. Водный слой подкисляли с помощью 2 н. HCl (2 мл) и осадок собирали с получением 7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (320 мг).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.94 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.63 - 7.32 (m, 1H).

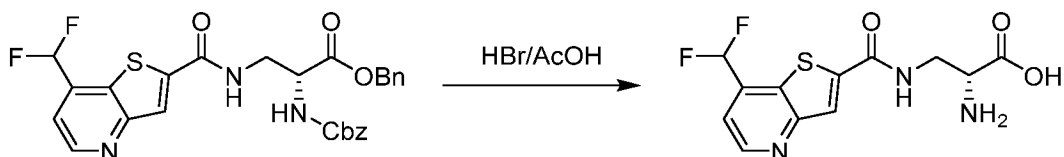
Стадия 4. (*R*)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (320 мг, 1,40 ммоль) и (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (511 мг, 1,40 ммоль, соль HCl) в DMF (8 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурия (674 мг, 2,10 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (543 мг, 4,20 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью CombiFlash (петролейный эфир: EtOAc при EtOAc от 0% до 60%) с получением (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (600 мг).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 10H), 6.91 (t, 1H), 6.05 (br d, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.68 - 4.59 (m, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 1H).

Стадия 5. Получение (*R*)-2-амино-3-[[7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты



Смесь (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (200 мг, 0,37 ммоль) в 33% HBr в AcOH (4 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ А) с получением (*R*)-2-амино-3-(7-(дифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (86 мг) в виде соли HCl.

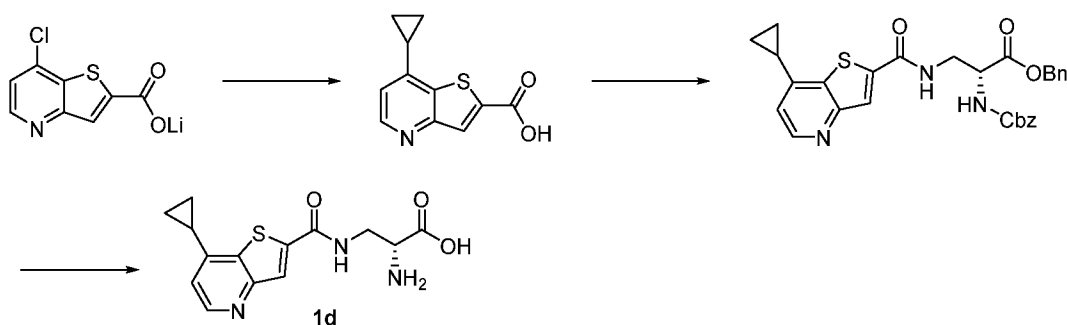
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.58 (br t, $J=6.0$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.66-8.58 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 7.69 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.47 (t, 1H), 4.22-4.12 (m, 1H), 3.94 - 3.76 (m, 2H).

LCMS (MH⁺): m/z = 316.2, t_R (min, Method BB) = 0.29, $[\alpha]^{20}_D$ = -6.5, (c = 2 mg/mL, DMSO).

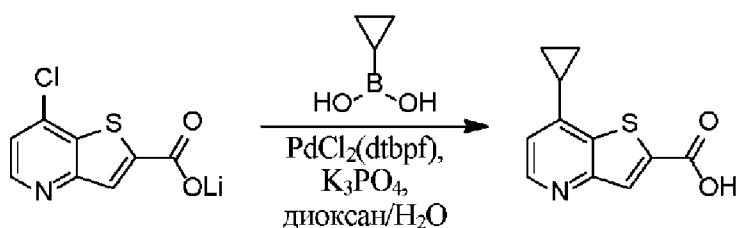
Соединение 1d

(R)-2-Амино-3-[(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты показана ниже.



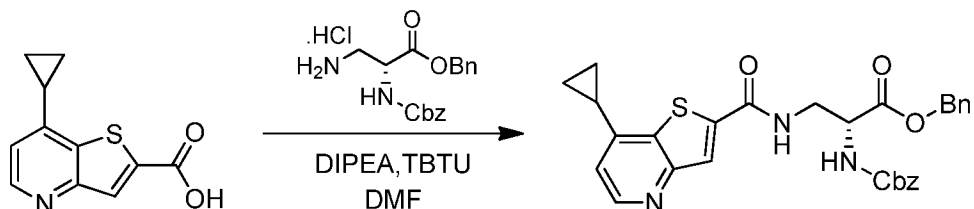
Стадия 1. 7-Циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота



Смесь 7-хлортиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксилата лития (500 мг, 2,46 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (423 мг, 4,92 ммоль) и K_3PO_4 (1,04 г, 4,92 ммоль) в диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) перемешивали в атмосфере N_2 . Затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$ (80 мг, 0,123 ммоль) и смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (15 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органическую фазу отбрасывали, водную фазу доводили до pH 4~5 с помощью

водн. HCl (3M) и концентрировали с получением 7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (700 мг).

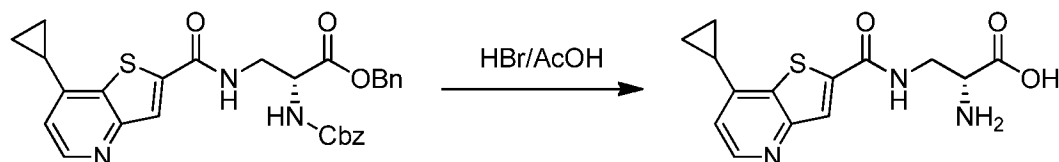
Стадия 2. Бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь 7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (650 мг, 2,89 ммоль), бензил-(*R*)-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (1,05 г, 2,89 ммоль, соль HCl), *N,N*-диизопропилэтиламина (1,12 г, 8,67 ммоль) и тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (1,39 г, 4,34 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 2). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (30 мл x 3), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (этилацетат: петролейный эфир = 0~50%) с получением бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (260 мг).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (br, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.89 (br d, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 10H), 7.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 3.77 - 3.65 (m, 2H), 2.10 - 2.18 (m, 1H), 1.24 - 1.17 (m, 2H), 1.05 - 0.96 (m, 2H).

Стадия 3. (*R*)-2-Амино-3-[(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



Смесь бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-циклопропилтиено [3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (80,0 мг, 0,15 ммоль) в HBr/AcOH (3 мл,

33%) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ В) с получением (R)-2-амино-3-(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (15 мг) в виде соли HCl.

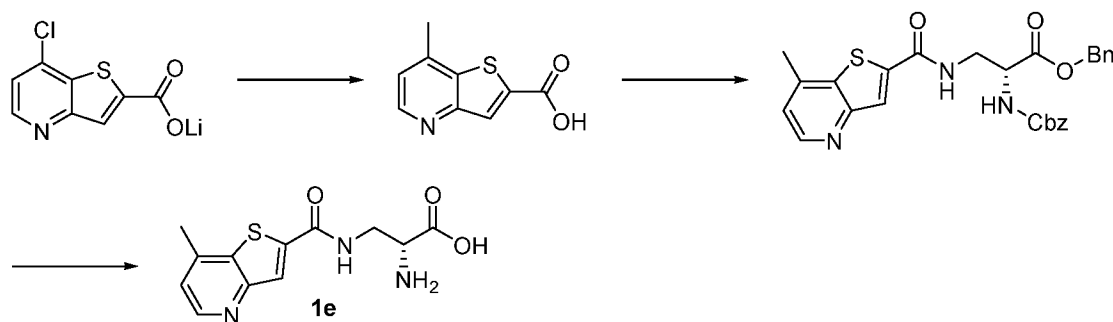
^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 8.59 - 8.52 (m, 1H), 8.09 - 8.02 (m, 1H), 7.24 - 7.14 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.45 (dd, 2H), 1.24 - 1.14 (m, 2H).

LCMS (MH⁺): m/z = 306.2, tR (min, Method BB) = 0.22. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ = 12.0 (c = 0.25mg/mL, CH_3OH).

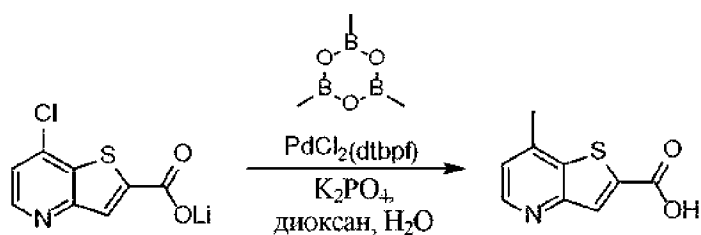
Соединение 1e

(R)-2-Амино-3-[(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты показана ниже.

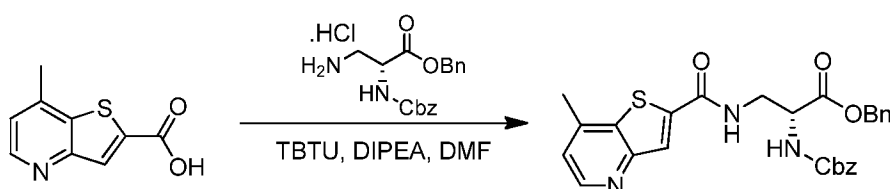


Стадия 1. 7-Метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота



Смесь 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (300 мг, 1,37 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (344 мг, 2,74 ммоль, 0,4 мл), PdCl₂(dtbpf) (90 мг, 0,14 ммоль) и K₃PO₄ (727 мг, 3,43 ммоль) в H₂O (4 мл) и диоксане (12 мл) в герметично закрытой пробирке нагревали до 80°C в течение 16 часов в атмосфере N₂. Смесь фильтровали. Водную фазу доводили до pH=3~4 с помощью HCl (2 М, 4 мл). Смесь концентрировали с получением 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (260 мг). Неочищенный продукт использовали для следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

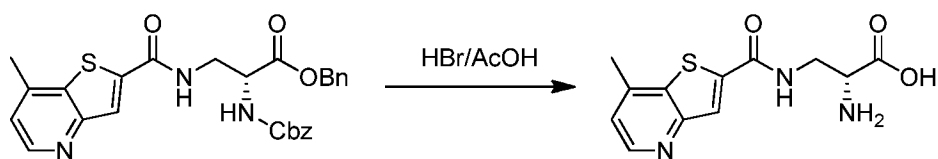
Стадия 2. (*R*)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь 7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (260 мг, 1,35 ммоль), (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (491 мг, 1,35 ммоль, соль HCl), тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (648 мг, 2,02 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (870 мг, 6,73 ммоль, 1 мл) в DMF (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли с помощью H₂O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x 2), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ C) с получением (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (280 мг).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 11H), 7.13 (d, 1H), 6.11 (m, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.69 - 4.56 (m, 1H), 4.01 - 3.80 (m, 2H), 2.58 (s, 3H).

Стадия 3. (*R*)-2-Амино-3-[(7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



Смесь (R)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг, 0,20 ммоль) и HBr/AcOH (3 мл, 33%) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли с помощью МТВЕ (3 мл) и H₂O (3 мл). Водную фазу экстрагировали с помощью МТВЕ (3 мл x 2). Водную фазу лиофилизировали с получением (R)-2-амино-3-(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (50 мг) в виде соли HBr.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.42 (br s, 1H), 8.91 - 8.80 (m, 1H), 8.54 - 8.32 (m, 4H), 7.61 (br s, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.90 - 3.69 (m, 2H), 2.71 (s, 3H).

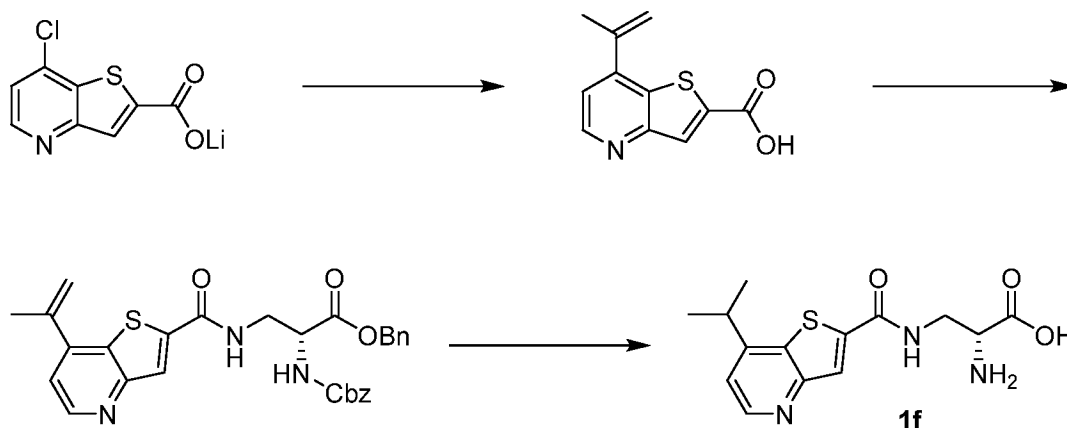
LCMS (MH⁺): m/z = 280.1, *t_R* (min, Method BB) = 0.17.

[α]_D²⁰ = -11.0, (c = 1.0 mg/mL, CH₃OH).

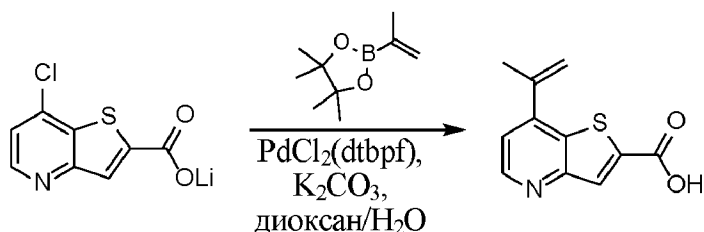
Соединение 1f

(R)-2-Амино-3-[(7-изопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[(7-изопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты показана ниже.



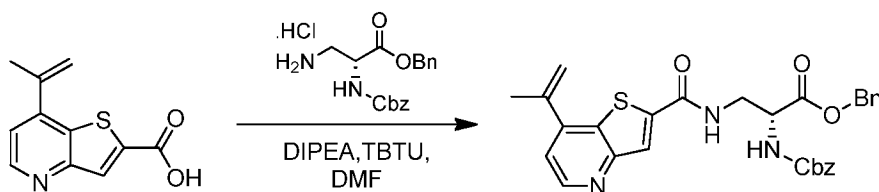
Стадия 1. 7-(Проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота



Смесь 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (300 мг, 1,37 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (230 мг, 1,37 ммоль), PdCl₂(dtbpf) (10 мг, 0,01 ммоль) и K₂CO₃ (189 мг, 1,37 ммоль) в диоксане (25 мл) и H₂O (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Водную фазу доводили до pH 4~5 с помощью водн. HCl (3 M) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3 раза). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали. Получали продукт, представляющий собой 7-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновую кислоту (160 мг) и применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.75 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=4.8 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.23 (s, 3H).

Стадия 2. (*R*)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

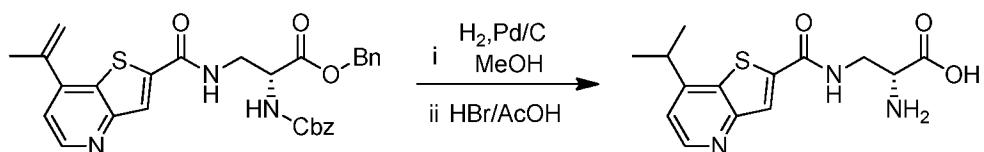


Смесь 7-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (150 мг, 0,69 ммоль), (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (225 мг, 0,62 ммоль, соль HCl), *N,N*-диизопропилэтиламина (442 мг, 3,42 ммоль) и тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (329 мг, 1,03 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3 раза). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл x 3 раза), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ D) с получением (*R*)-бензил-2-

((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (93 мг).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.72 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 11H), 5.73 (s, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 2H), 2.27 (s, 3H).

Стадия 3. (R)-2-Амино-3-[(7-изопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



К раствору (R)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(проп-1-ен-2-ил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (90 мг, 0,170 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли Pd/C (10% Pd, 50% воды, 100 мг) в атмосфере N_2 . Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H_2 несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H_2 (50 фунтов/кв. дюйм) при 25°C в течение 16 часов, фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток переносили к HBr/AcOH (2 мл, 33%) и перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали. Остаток промывали с помощью MTBE (5 мл) и фильтровали с получением (R)-2-амино-3-(7-изопропилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (25 мг) в виде соли HBr.

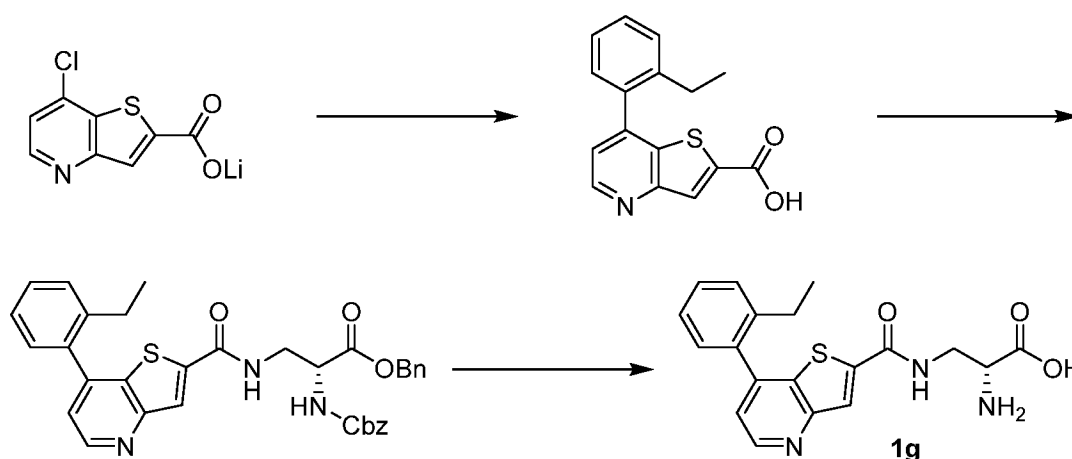
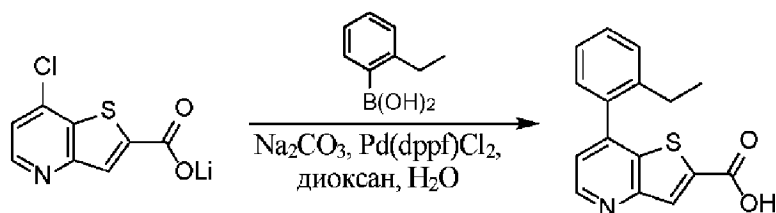
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.26 (br, 1H), 8.77 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.44 - 8.35 (m, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.49 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.30-3.20 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

LCMS (MH^+): m/z = 308, t_R (min, Method BB) = 0.28, $[\alpha]^{20}_D$ = -3.1 (c = 0.96 mg/mL, CH_3OH).

Соединение 1g

(R)-2-Амино-3-[[7-(2-этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота

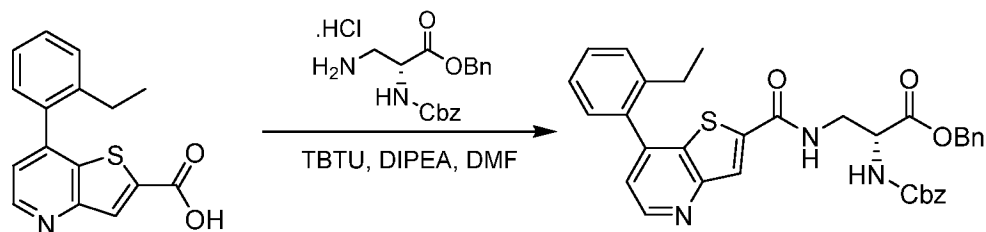
Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[[7-(2-этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты показана ниже.

**Стадия 1. 7-(2-Этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота**

7-Хлортиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксилат лития (1,0 г, 4,55 ммоль), (2-этилфенил)бороновую кислоту (1,16 г, 7,74 ммоль), Na_2CO_3 (1,45 г, 13,6 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (333 мг, 0,46 ммоль) в H_2O (10 мл) и диоксане (20 мл) дегазировали и затем нагревали до 110°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали и остаток разбавляли с помощью H_2O (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 2). Водную фазу доводили до $\text{pH}=3\sim 4$ с помощью HCl (2 М, 5 мл). Осадок фильтровали и высушивали с получением 7-(2-этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновой кислоты (700 мг).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.86 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.51 - 7.47 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.32 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 2H), 0.97 (t, 3H)

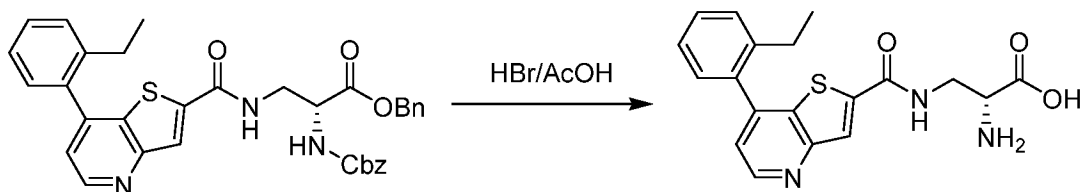
Стадия 2. Бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь 7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,71 ммоль), (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (258 мг, 0,71 ммоль, соль HCl), тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (340 мг, 1,06 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (456 мг, 3,53 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли с помощью H₂O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (10 мл x 2), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ E) с получением бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (200 мг).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.78 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 12H), 7.22 (d, 1H), 7.08 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.60 - 4.59 (m, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 2H), 2.55 - 2.42 (m, 2H), 1.04 (t, 3H).

Стадия 3. (*R*)-2-Амино-3-[[7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота



Смесь бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (60 мг, 0,10 ммоль) и HBr/AcOH (3 мл, 33%) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь разбавляли с помощью МТВЕ (3 мл) и декантировали с помощью МТВЕ (3 мл x 3). Осадок фильтровали. Осадок на фильтре высушивали с получением (*R*)-2-амино-3-(7-(2-этилфенил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (43 мг) в виде соли HBr.

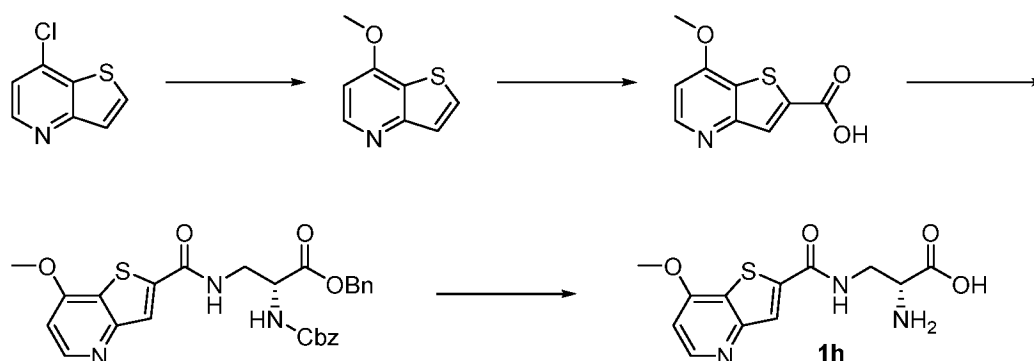
^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.24 - 9.22 (m, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.41 - 8.26 (m, 4H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.36 (m, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 1H), 4.24 - 3.77 (m, 2H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 2.45 - 2.43 (m, 2H), 0.96 (t, 3H).

LCMS (MH^+): m/z = 370.1, t_R (min, Method BB) = 0.46, $[\alpha]^{20}_D$ = -6.67, (c = 1.5 mg/mL, CH_3OH).

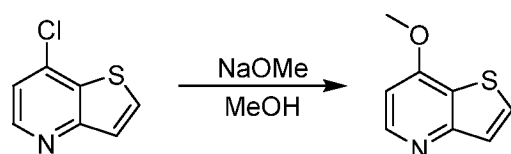
Соединение 1h

(R)-2-Амино-3-[(7-метокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[(7-метокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты показана ниже.



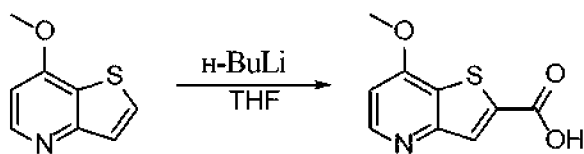
Стадия 1. 7-Метокситиено[3,2-b]пиридин



К MeOH (5,0 мл) добавляли Na (135 мг, 0,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и добавляли 7-хлортиено[3,2-b]пиридин (200 мг, 1,18 ммоль). Смесь перемешивали в закрытом флаконе при 110–120°C в течение еще 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соединения, представляющего собой 7-метокситиено[3,2-b]пиридин (160 мг).

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.57 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.04 (s, 3H).

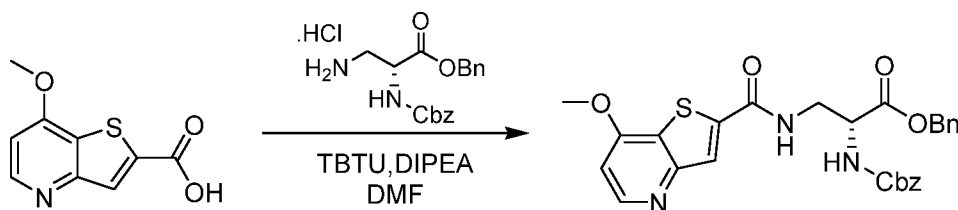
Стадия 2. 7-Метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



К раствору 7-метокситиено[3,2-*b*]пиридина (150 мг, 0,90 ммоль) в THF (15 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане, 0,5 мл) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа. CO_2 барботировали через раствор в течение 0,5 часа. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (20 мл) и HCl (2М, до pH~5), фильтровали и осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (120 мг).

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.56 (br, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.04 (br, 1H), 4.01 (s, 3H).

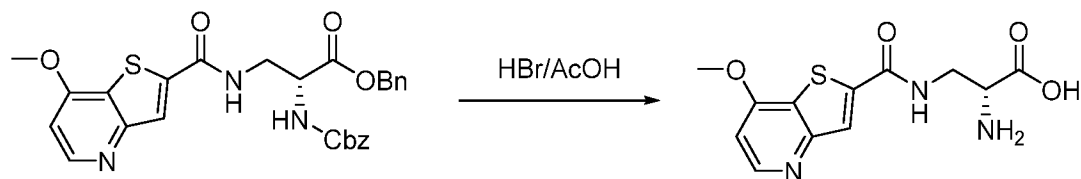
Стадия 3. Бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (120 мг, 0,57 ммоль) и (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (207 мг, 0,63 ммоль, соль HCl) в DMF (5 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурия (276 мг, 0,86 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (370 мг, 2,87 ммоль). Смесь перемешивали при $20\text{--}30^\circ\text{C}$ в течение 16 часов. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством

флэш-хроматографии на силикагеле (элюент представлял собой 0~100% этилацетат/петролейный эфир) с получением бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (48 мг).

Стадия 4. (*R*)-2-Амино-3-[(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



Раствор бензил-(*R*)-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (125 мг, 0,24 моль) в HBr/AcOH (5 мл, ~33%) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя с получением соединения, представляющего собой (*R*)-2-амино-3-(7-метокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановую кислоту (100 мг), в виде соли HBr.

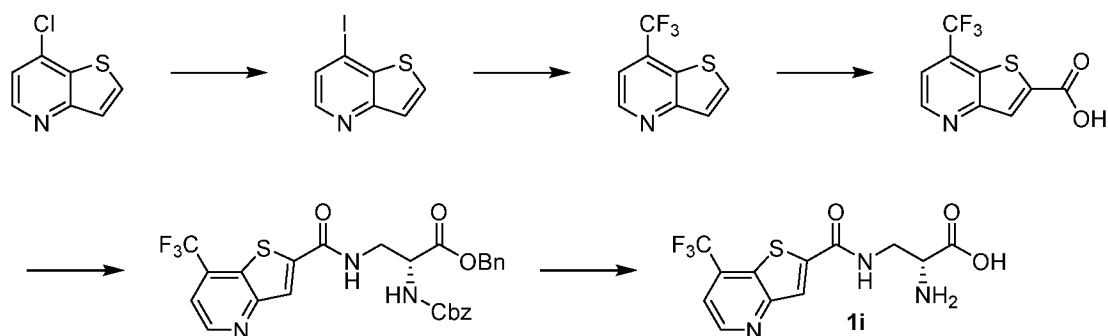
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.52 (t, 1H), 9.00 (d, 1H), 8.40 - 8.30 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.15 - 4.13 (m, 1H), 3.84 - 3.72 (m, 2H).

LCMS (MH⁺): m/z = 296.2, t_R (min, Method BB) = 0.28, $[\alpha]_{20D}$ = -1.45, (c = 2.75 g/mL, CH₃OH).

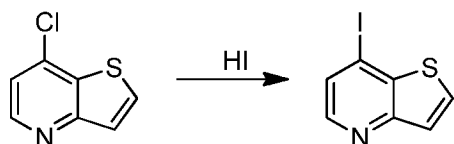
Соединение 1i

(*R*)-2-Амино-3-[[7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (*R*)-2-амино-3-[[7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты показана ниже.



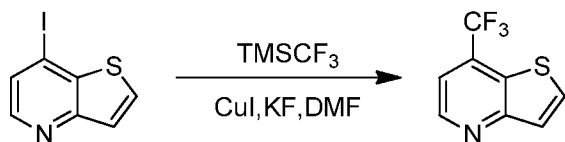
Стадия 1. 7-Йодтиено[3,2-*b*]пиридин



Раствор 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридина (1,00 г, 5,90 ммоль) в HI (10 мл, 45% в воде) перемешивали при 130°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, осторожно гасили с помощью насыщ. водн. Na₂CO₃ до pH=6~7 и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (петролейный эфир/EtOAc при EtOAc от 5% до 10%) с получением 7-йодтиено[3,2-*b*]пиридина (1,2 г).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H).

Стадия 2. 7-(Трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин

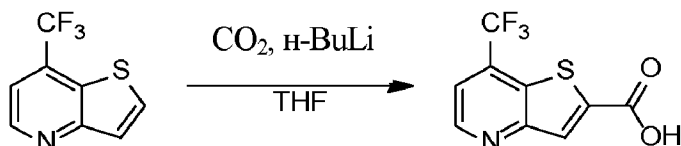


К раствору 7-йодтиено[3,2-*b*]пиридина (500 мг, 1,92 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли CuI (401 мг, 2,11 ммоль), KF (334 мг, 5,75 ммоль) и TMSCF₃ (327 мг, 2,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с

помощью CombiFlash (петролейный эфир/EtOAc при EtOAc от 0% до 3%) с получением 7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридина (140 мг).

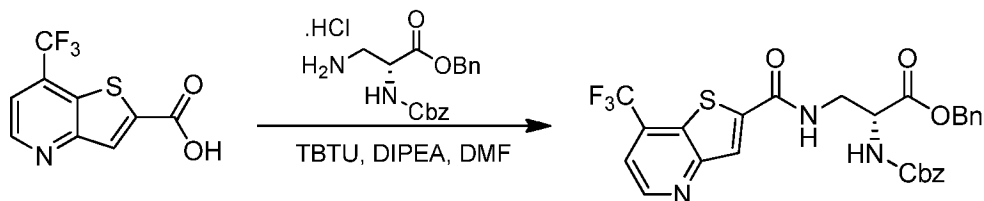
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

Стадия 3. 7-(Трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



Раствор 7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридина (120 мг, 0,59 ммоль) в THF (2 мл) охлаждали до -78°C и по каплям обрабатывали с помощью $n\text{-BuLi}$ (2,5 М раствор в гексанах, 0,5 мл, 1,25 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 минут. CO_2 барботировали через реакционную смесь и перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (70 мг).

Стадия 4. (*R*)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

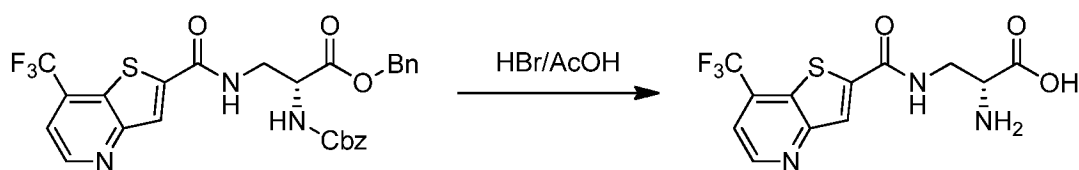


К раствору 7-(трифторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (130 мг, 0,52 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (192 мг, 0,52 ммоль, соль HCl), тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)- N,N,N',N' -тетраметилурония (253 мг, 0,79 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламин (203 мг, 1,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), высушивали над

Na₂SO₄ и концентрировали. Далее остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ F) с получением (R)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридина-2-карбоксамидо)пропаноата (50 мг).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.91 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.40-7.28 (m, 10H), 5.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.66 - 4.60 (m, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.77 (m, 1H).

Стадия 5. (R)-2-Амино-3-[[7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота



Раствор (R)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (50 мг, 0,90 ммоль) в HBr/AcOH (2 мл, 33%) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ G) с получением (R)-2-амино-3-(7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (8 мг) в виде соли HCl.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.69 (br, 1H), 9.02 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 8.63 (br, 4H), 7.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 3.79 - 3.77 (m, 2H).

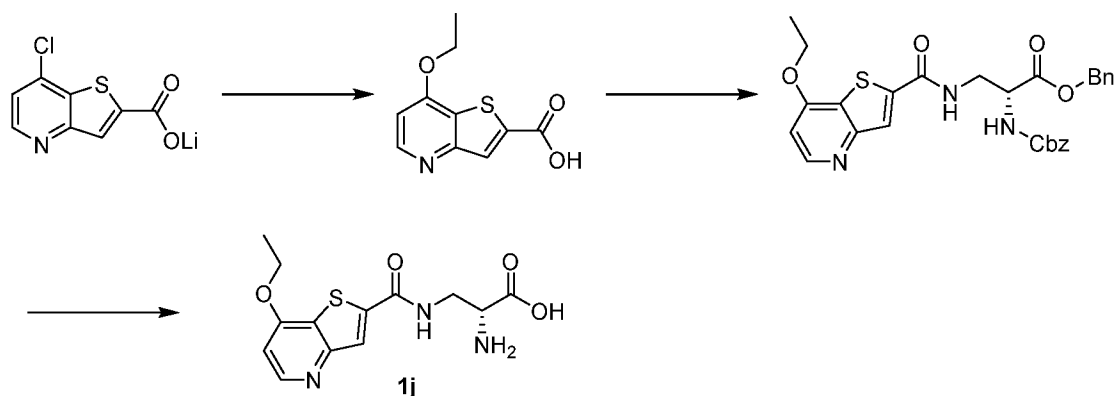
LCMS (MH⁺): *m/z* = 334.1, *t_R* (min, Method BB) = 0.36 min.

[α]_D²⁰ = -10.0 (*c* = 1.0 mg/mL, CH₃OH).

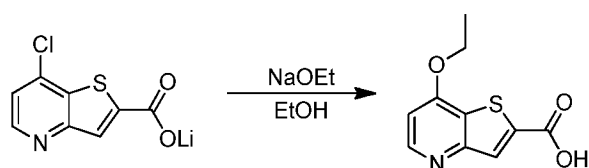
Соединение 1j

(R)-2-Амино-3-[[7-этокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[[7-этокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты показана ниже.



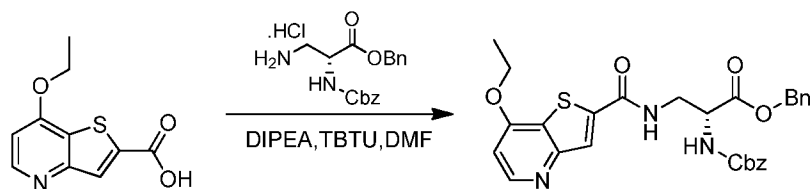
Стадия 1. 7-Этокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



Смесь 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (300 мг, 1,37 ммоль) и NaOEt (372 мг, 5,47 ммоль) в EtOH (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (20 мл), регулировали pH (3~4) с помощью водн HCl (3 M) and extracted with ethyl acetate (15 mL x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл x 3), высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали с получением 7-этокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (300 мг).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.45 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, *J*=6.4 Hz, 1H), 6.93 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 4.29 (q, *J*=6.8 Hz, 2H), 1.39 (t, *J*=6.8 Hz, 3H).

Стадия 2. (R)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-этокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамида)пропаноат

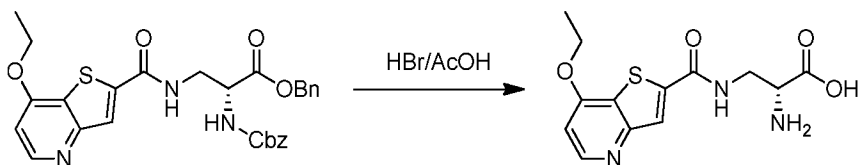


Смесь 7-этокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (250 мг, 1,12 ммоль), (R)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (368 мг, 1,01 ммоль, соль HCl), N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA) (434 мг, 3,36 ммоль) и

тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (TBTU) (539 мг, 1,68 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 30°C в течение 16 часов. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 3), высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (этилацетат: петролейный эфир = 0~75%) с получением (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-этокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (120 мг).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.39 - 7.27 (m, 10H), 7.11 (br, 1H), 6.73 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 5.99 (br, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.31 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 2H), 1.54 (t, *J*=7.2 Hz, 3H).

Стадия 3. (*R*)-2-Амино-3-[(7-этокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



Смесь (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-этокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (70 мг, 0,131 ммоль) в HBr/AcOH (2 мл, 33%) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток промывали с помощью 10 мл метил-трет-бутиловый эфир:метанол (об.:об. 10:1) с последующим фильтрованием. Отфильтрованный остаток растворяли в воде (5 мл) и лиофилизировали с получением (*R*)-2-амино-3-(7-этокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (35 мг) в виде соли HBr.

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.93 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.60 (d, *J*=6.8 Hz, 1H), 4.70 (q, *J*=7.2 Hz, 2H), 4.38 - 4.32 (m, 1H), 4.10 (dd, *J*= 14.8, 4.0 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J*= 14.7, 6.7 Hz, 1H), 1.63 (t, *J*=6.8 Hz, 3H).

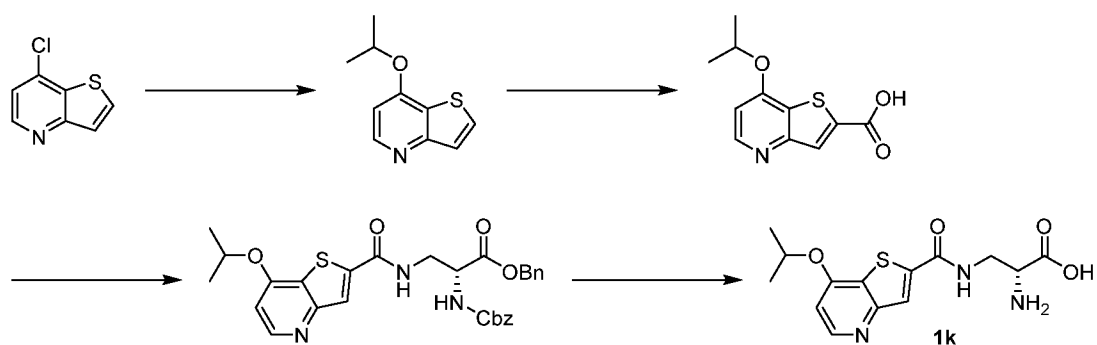
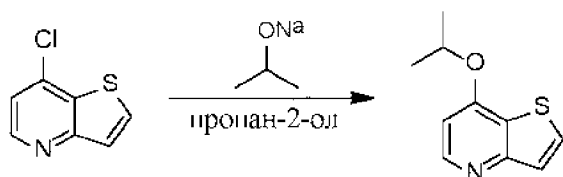
LCMS (MH⁺): *m/z* = 310.2, *t_R* (min, Method BB) = 0.18.

[α]_D²⁰ = -5.7 (*c* = 0.7 mg/mL, CH₃OH).

Соединение 1k

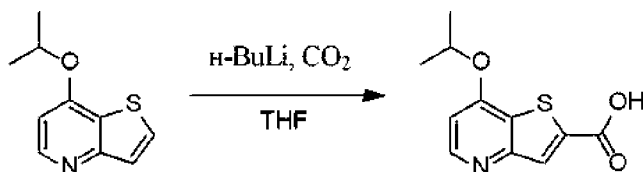
(R)-2-Амино-3-[(7-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[(7-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты показана ниже.

**Стадия 1.** 7-Изопропокситиено[3,2-b]пиридин

К пропан-2-олу (15 мл) добавляли Na (339 мг, 15 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа и добавляли 7-хлортиено[3,2-b]пиридин (500 мг, 2,95 ммоль). Смесь перемешивали при 110–120°C в закрытом флаконе в течение еще 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 7-изопропокситиено[3,2-b]пиридина (320 мг).

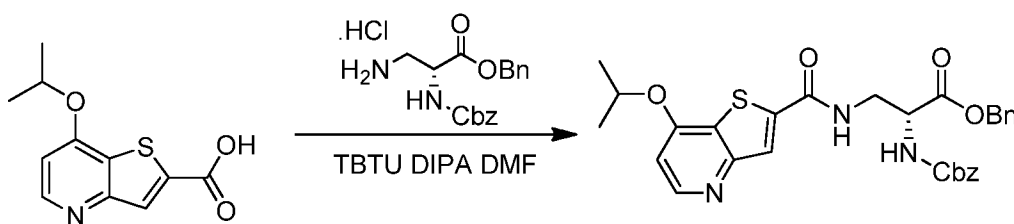
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.51 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.66(d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 1.37 (d, $J=6.0$ Hz, 6H).

Стадия 2. 7-Изопропокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбоновая кислота

К раствору 7-изопропокситиено[3,2-*b*]пиридина (320 мг, 1,7 ммоль) в THF (15 мл) добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 0,9 мл) при -78°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа. CO₂ барботировали через раствор в течение 0,5 часа. Смесь перемешивали при 20–30°C в течение еще 15 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток разбавляли водой (20 мл) и pH доводили с помощью HCl (2М) до pH~5. Смесь фильтровали и осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением 7-изопропокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (210 мг).

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.58 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.11 (d, *J*=5.4 Hz, 1H), 4.93-4.99 (m, 1H), 1.37 (d, *J*=6.0 Hz, 6H).

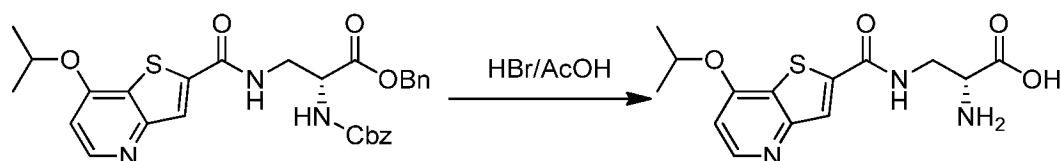
Стадия 3. Получение (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-изопропокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата



К раствору 7-изопропокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,84 ммоль) и (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (304 мг, 0,93 ммоль, соль HCl) в DMF (10 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилуруния (406 мг, 1,3 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламин (545 мг, 4,2 ммоль). Смесь перемешивали при 20–30°C в течение 16 часов. Остаток разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (элюент представлял собой 0~90% этилацетат/петролейный эфир) с получением соединения, представляющего собой (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-изопропокситиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат (86 мг).

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.56 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 10H), 7.09 (br, 1H), 6.72 (d, *J*=5.6 Hz, 1H), 5.99 (d, *J*=7.2 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.85-4.85 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 1.47 (d, *J*=5.6 Hz, 6H).

Стадия 4. (R)-2-Амино-3-[(7-изопропоксиитено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



Раствор (R)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-изопропоксиитено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамида)пропаноата (80 мг, 0,15 ммоль) в HBr/AcOH (10 мл, 33%) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ H) с получением (R)-2-амино-3-(7-изопропоксиитено[3,2-b]пиридин-2-карбоксамида)пропановой кислоты (26 мг).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.06 (br, 1H), 8.54 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.57 (br, 2H), 7.08 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 5.02 - 4.90 (m, 1H), 3.69-3.65 (m, 1H), 3.55-3.40 (m, 2H), 1.36(d, $J=6.0$ Hz, 6H).

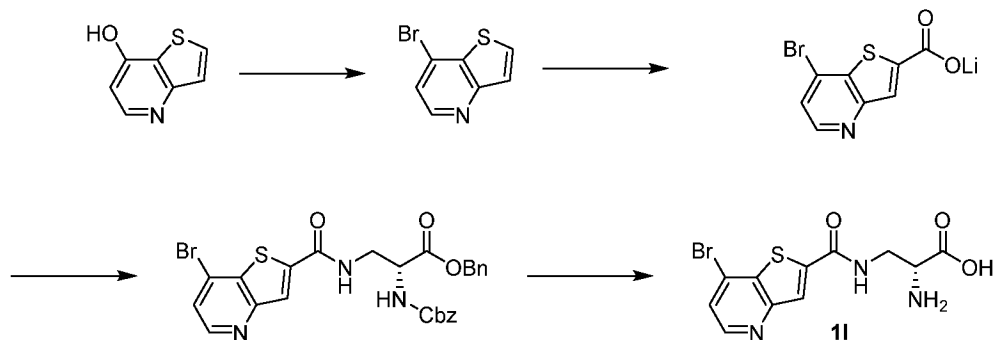
LCMS (MH $^+$): m/z = 324.2, t_R (min, Method BB) = 0.24.

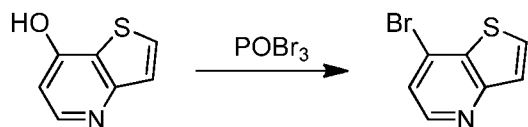
$[\alpha]^{20}_D$ = 18(c = 1mg/mL, CH $_3$ OH).

Соединение 1I

(R)-2-Амино-3-[(7-бромтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота

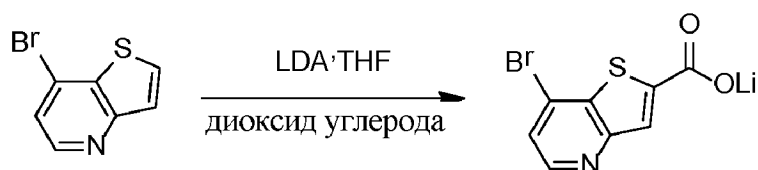
Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[(7-бромтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты показана ниже.



Стадия 1. 7-Бромтиено[3,2-*b*]пиридин

Смесь тиено[3,2-*b*]пиридин-7-ола (2 г, 13 ммоль) и POBr₃ (25 г, 8 ммоль) нагревали при 110°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали и добавляли в ледяную воду (100 мл), а затем добавляли 2М раствор NaOH с доведением pH до 8. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3). Органический слой высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc при EtOAc от 0% до 30%) с получением 7-бромтиено[3,2-*b*]пиридина (2,5 г).

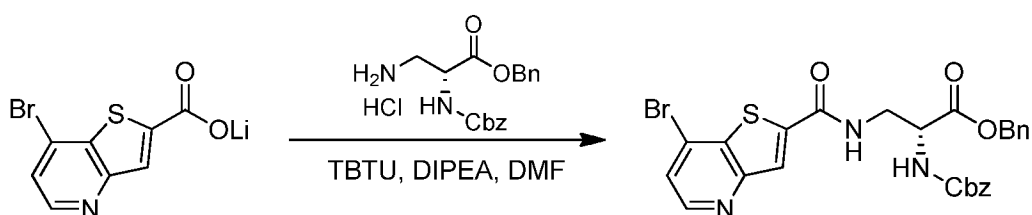
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H).

Стадия 2. 7-Бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат лития

К раствору диизопропиламина (473 мг, 4,67 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 1,87 мл) при -70°C. Раствор перемешивали при -70°C в течение 30 мин. Затем по каплям добавляли 7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин (1 г, 4,67 ммоль), растворенный в THF (5 мл), и перемешивали при -70°C в течение 30 мин. Затем газообразный диоксид углерода барботировали через реакционный раствор и смеси обеспечивали нагревание до 25°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью THF (10 мл × 2). Твердое вещество собирали и высушивали с получением 7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (800 мг).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.47 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H).

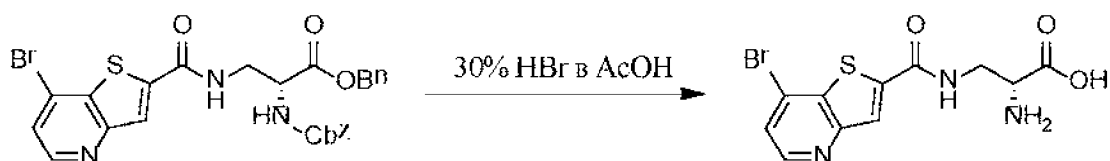
Стадия 3. (*R*)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору 7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (200 мг, 0,76 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (268 мг, 0,83 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (196 мг, 1,52 ммоль) и (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (276 мг, 0,76 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл × 3), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc при EtOAc от 0% до 80%) дважды с получением соединения, представляющего собой (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамида)пропаноат (190 мг).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 11H), 6.05 (br d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.16 - 5.08 (m, 2H), 4.68 - 4.57 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 2H).

Стадия 4. (*R*)-2-Амино-3-[(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



Смесь (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамида)пропаноата (100 мг, 0,18 ммоль) в 30% HBr в AcOH (3 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали. К остатку добавляли воду (5 мл) и промывали с помощью MTBE (5 мл × 2). Водный слой лиофилизировали с получением (*R*)-2-амино-3-(7-бромтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамида)пропановой кислоты (75 мг) в виде соли HBr. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d^6) δ 9.28 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (br d, J = 4.0 Hz, 3H), 7.84 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.69 (m, 1H).

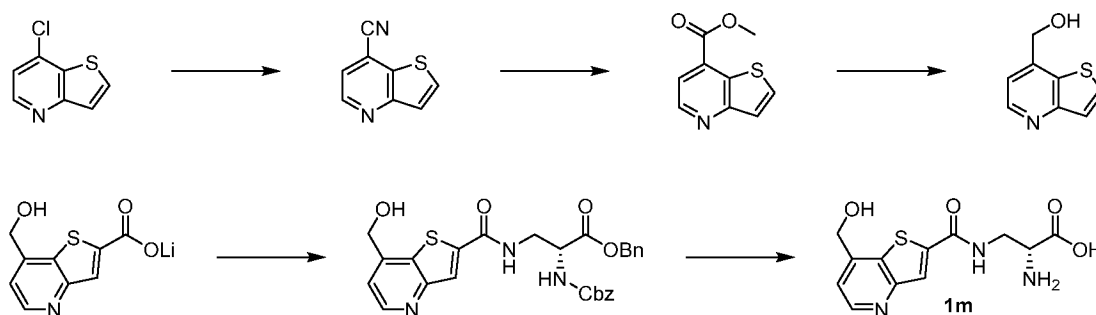
LCMS (MH⁺): m/z = 343.9, t_R (min, Method BB) = 0.34.

$[\alpha]^{20}_D$ = -4.8 (c = 3.2 mg/mL, CH₃OH).

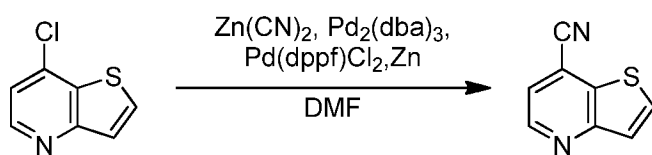
Соединение 1m

(R)-2-Амино-3-[(7-гидроксиметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[(7-гидроксиметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты показана ниже.



Стадия 1. Тиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрил

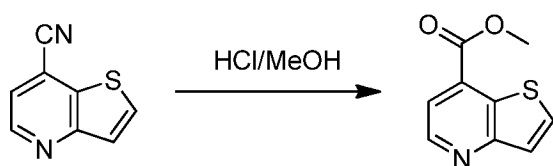


К раствору 7-хлортиено[3,2-*b*]пиридина (5 г, 29,48 ммоль) и Zn(CN)₂ (3,77 г, 32,1 ммоль) в DMF (50 мл) добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (Pd₂(dba)₃) (2,70 г, 2,95 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (2,16 г, 2,95 ммоль) и Zn в виде порошка (385 мг, 5,90 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли с помощью EtOAc (80 мл) и воды (50 мл) и фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 3) и

концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc при EtOAc от 0% до 20%) с получением соединения, представляющего собой тиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрил (2,8 г).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H).

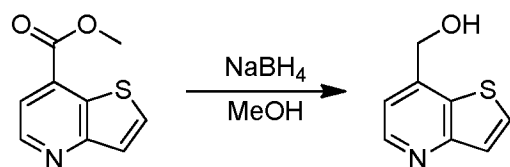
Стадия 2. Метилтиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат



Смесь тиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбонитрила (2,8 г, 17,5 ммоль) в HCl/MeOH (4 М, 50 мл) перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали. К остатку добавляли воду (10 мл) и доводили pH до 8 с помощью водного 2 н. раствора NaOH. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл $\times$ 3). Органический слой высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc при EtOAc от 0% до 35%) с получением соединения, представляющего собой метилтиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилат (2,7 г).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.84 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H).

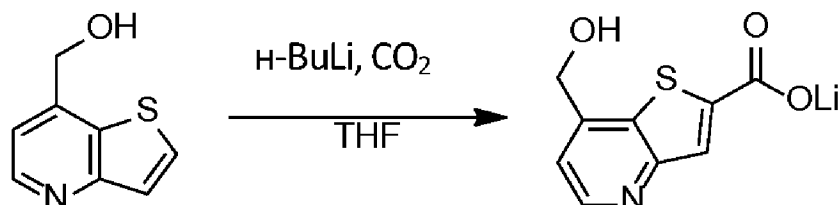
Стадия 3. Тиено[3,2-*b*]пиридин-7-илметанол



К раствору метилтиено[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (2,7 г, 14 ммоль) в MeOH (30 мл) добавляли NaBH_4 (793 мг, 21 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали. К остатку добавляли воду (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением тиено[3,2-*b*]пиридин-7-илметанола (2,1 г).

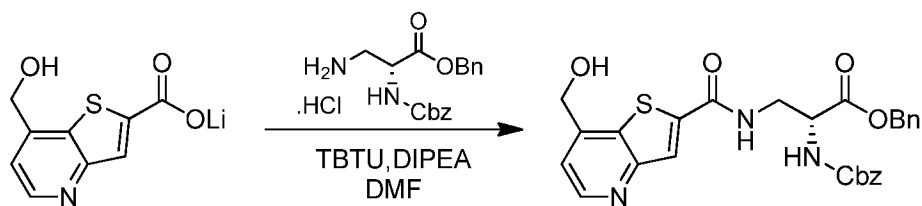
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.62 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.77 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).

Стадия 4. 7-(Гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат лития



К раствору тиено[3,2-*b*]пиридин-7-илметанола (500 мг, 3,03 ммоль) в THF (20 мл) по каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в гексане, 2,4 мл) при -70°C и перемешивали при -70°C в течение 30 мин. Затем газообразный диоксид углерода (15 фунтов/кв. дюйм) барботировали через реакционный раствор в течение 30 мин. и обеспечивали нагревание смеси до 25°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью THF (10 мл $\times$ 2). Твердое вещество собирали и высушивали с получением 7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (700 мг).

Стадия 5. (*R*)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

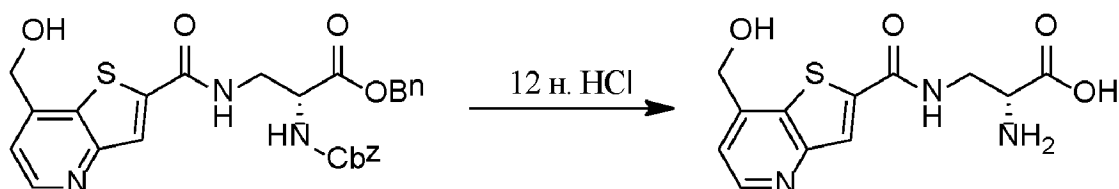


К раствору 7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата лития (200 мг, неочищенный) в DMF (10 мл) добавляли тетрафторборат *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (448 мг, 1,39 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (360 мг, 2,79 ммоль) и (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноат (339 мг, 0,93 ммоль, соль HCl). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл $\times$ 3), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash на

силикагеле (DCM: MeOH при MeOH от 0% до 10%) с получением 200 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ J) с получением (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.01 (br t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 10H), 5.86 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.15 - 5.00 (m, 4H), 4.83 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 2H).

Стадия 6. (*R*)-2-Амино-3-[(7-гидроксиметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



Смесь (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (60 мг, 0,12 ммоль) в 12 М водн. HCl (12 М, 4 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ K) с получением соединения, представляющего собой (*R*)-2-амино-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановую кислоту (18 мг) в виде соли HCl.

^1H NMR (400 MHz, D $_2$ O) δ 8.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.18 - 4.14 (m, 1H), 4.06 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H).

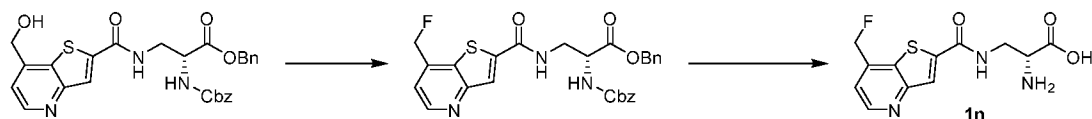
LCMS (MH $^+$): m/z = 296.1, t_R (min, Method BB) = 0.26.

$[\alpha]^{20}_D$ = 5.0 (c = 1.2 mg/mL, CH $_3$ OH).

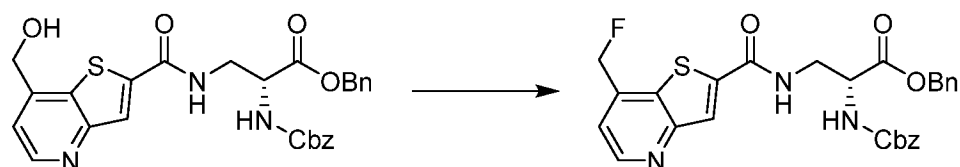
Соединение 1n

(R)-2-Амино-3-[[7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[[7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты показан ниже.



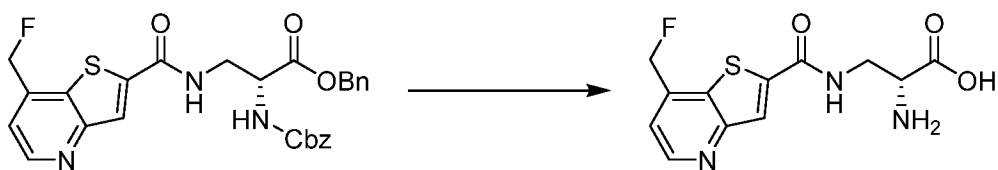
Стадия 1. (R)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



К раствору (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(гидроксиметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг, 0,19 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли DAST (62 мг, 0,38 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Реакцию гасили водой (1 мл) и концентрировали. К остатку добавляли воду (10 мл), доводили pH до 8 с помощью 2 н. раствора NaOH и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3). Объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc при EtOAc от 0% до 100%) с получением (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (25 мг).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 12H), 6.11 (br d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 46.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.69 - 4.61 (m, 1H), 4.00 - 3.96 (m, 2H).

Стадия 2. (R)-2-Амино-3-[[7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил]амино]пропановая кислота



Смесь (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (25 мг, 0,05 ммоль) в 30% HBr в AcOH (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной HPLC (способ L) с получением соединения, представляющего собой (*R*)-2-амино-3-(7-(фторметил)тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановую кислоту (9 мг) в виде соли HCl.

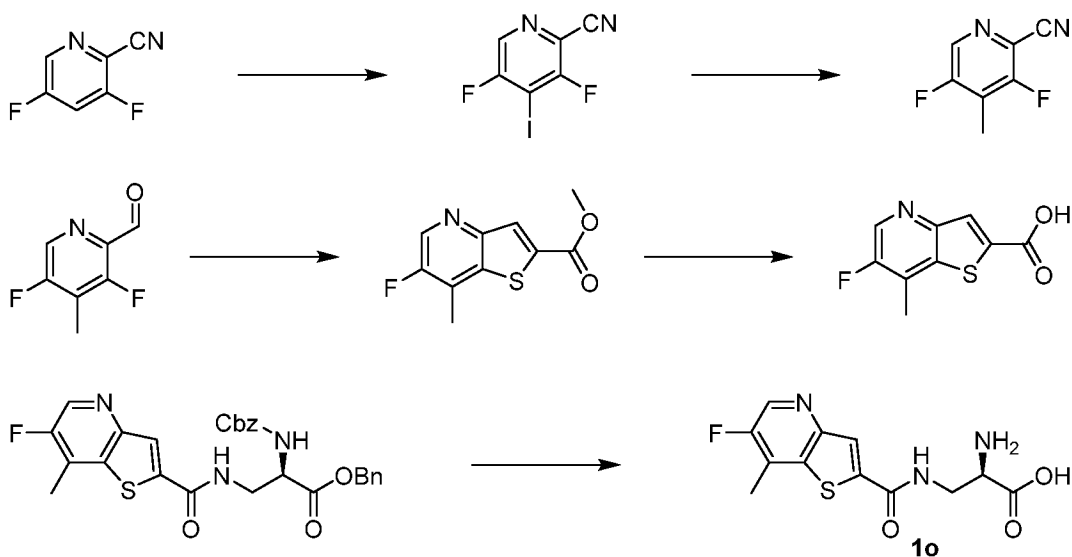
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d^6) δ 9.44 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.54 (br d, J = 3.6 Hz, 3H), 8.44 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 46.0 Hz, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 2H).

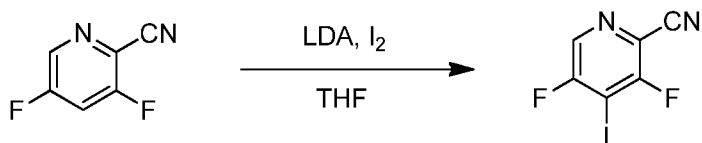
LCMS (MH $^+$): m/z = 298.1, t_R (min, Method BB) = 0.26.

Соединение 1o

(*R*)-2-Амино-3-[(6-фтор-7-метил-тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота

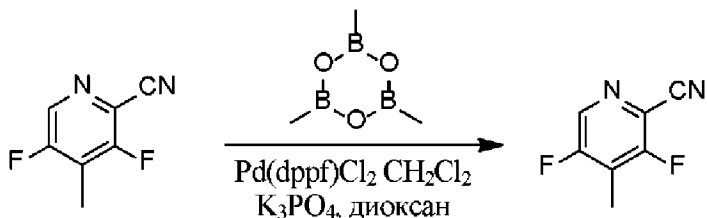
Общая схема синтеза для получения (*R*)-2-амино-3-[(6-фтор-7-метил-тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты показана ниже.



Стадия 1. 3,5-Дифтор-4-йодпиколинонитрил

К раствору диизопропиламина (4,30 г, 42 ммоль) в THF (50 мл) добавляли *n*-BuLi (17 мл, 2,5 М в гексане) при -78°C и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа. Раствор 3,5-дифторпиколинонитрила (5 г, 36 ммоль) в THF (50 мл) добавляли при -78°C и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 часа. I₂ (9,51 г, 37,5 ммоль) добавляли по частям при -78°C и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. H₂O (50 мл) добавляли для гашения реакции и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (силикагель, петролейный эфир/EtOAc при EtOAc 0~30%) с получением 3,5-дифтор-4-йодпиколинонитрила (4,5 г).

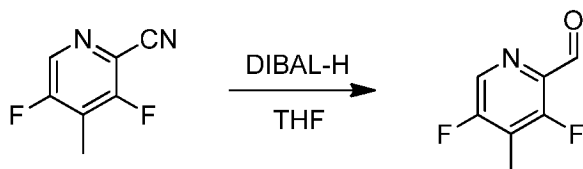
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H).

Стадия 2. 3,5-Дифтор-4-метилпиколинонитрил

Смесь 3,5-дифтор-4-йодпиколинонитрила (2 г, 7,52 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (5,39 г, 42,92 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (1,84 г, 2,26 ммоль) и K₃PO₄ (3,20 г, 15,08 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ 3 раза, а затем смесь перемешивали при 120°C в течение 10 часов в атмосфере N₂. H₂O (10 мл) добавляли и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (силикагель, петролейный эфир/EtOAc при EtOAc 0~20%) с получением 900 мг неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали посредством

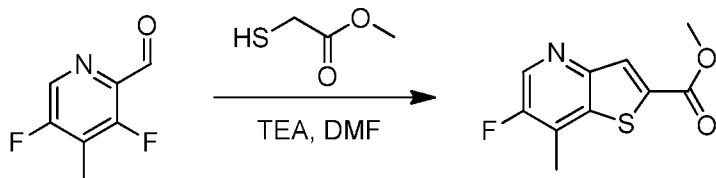
препаративной HPLC (способ I) с получением 3,5-дифтор-4-метилпиколинонитрила (270 мг).

Стадия 3. 3,5-Дифтор-4-метилпиколинальдегид



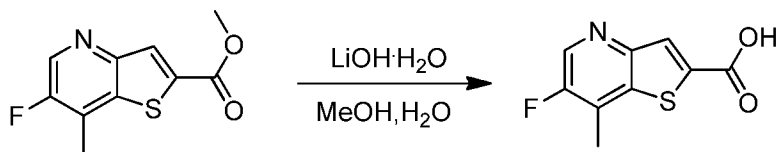
К перемешиваемому раствору 3,5-дифтор-4-метилпиколинонитрила (270 мг, 1,75 ммоль) в THF (10 мл) добавляли гидрид диизобутилалюминия (DIBAL-H) (2,30 мл, 1М в толуоле, 2,30 ммоль) при -20°C и смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа. H_2O (10 мл) добавляли для гашения реакции и 1 н. HCl добавляли для доведения pH до 5-6. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 3,5-дифтор-4-метилпиколинальдегида (270 мг).

Стадия 4. Метил-6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



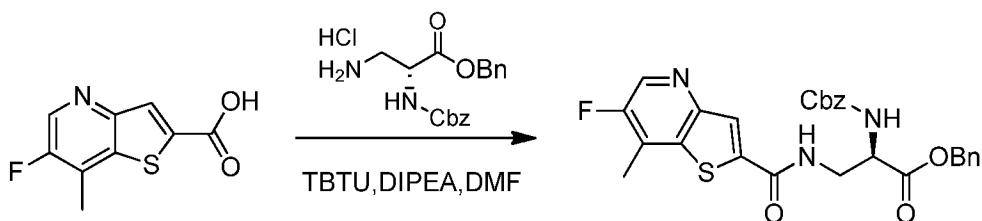
К раствору 3,5-дифтор-4-метилпиколинальдегида (270 мг, неочищенный) в DMF (5 мл) медленно добавляли TEA (349 мг, 3,45 ммоль) и метил-2-меркаптоацетат (300 мг, 2,83 ммоль), и смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. H_2O (5 мл) добавляли и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл $\times$ 2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (силикагель, петролейный эфир/EtOAc при EtOAc 0~50%) с получением неочищенного соединения (200 мг). Неочищенное соединение дополнительно очищали посредством препаративной HPLC (способ M) с получением метил-6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (40 мг).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 1.2\text{Hz}$, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

Стадия 4. 6-Фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота

К раствору метил-6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (40 мг, 177,59 мкмоль) в MeOH (4 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (22 мг, 524,26 мкмоль) в H₂O (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли. Добавляли H₂O (2 мл), подкисляли с помощью насыщенного раствора KHSO₄ с доведением pH до 3~4 и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (25 мг, выход 67%).

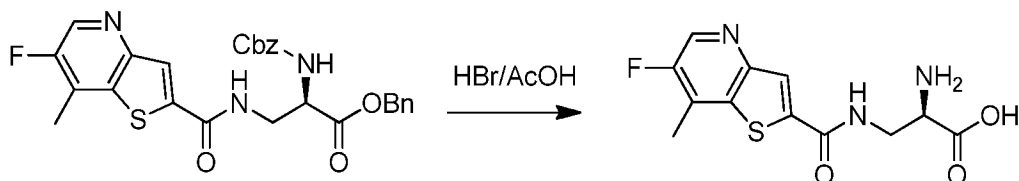
LC-MS: *t_R* = 1.267 min, *m/z* = 212.0[M + H]⁺.

Стадия 5. (*R*)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат

Смесь 6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 118 мкмоль), (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (52 мг, 142 мкмоль, соль HCl), тетрафторбората О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (57 мг, 177 мкмоль) и N,N-диизопропилэтиламина (31 мг, 241 мкмоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 30°C в течение 4 часов. H₂O (2 мл) добавляли для гашения реакции и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, этилацетат: петролейный эфир=1:1) с получением (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (25 мг).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.40-7.27 (m, 10H), 6.08 (br d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.69-4.55 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 2.52 (s, 3H).

Стадия 6. (R)-2-Амино-3-[(6-фтор-7-метил-тиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



Смесь (R)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (25 мг, 48 мкмоль) в 33% HBr в AcOH (2 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Растворитель удаляли. Остаток промывали с помощью TBME (5 мл $\times$ 3), твердое вещество фильтровали и оставшийся растворитель удаляли посредством лиофилизации с получением (R)-2-амино-3-(6-фтор-7-метилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (16 мг) в виде соли HBr.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.18 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.41-8.26 (m, 3H), 8.26 (s, 1H), 4.21-4.09 (m 1H), 3.86-3.78 (m, 1H), 3.76-3.67 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

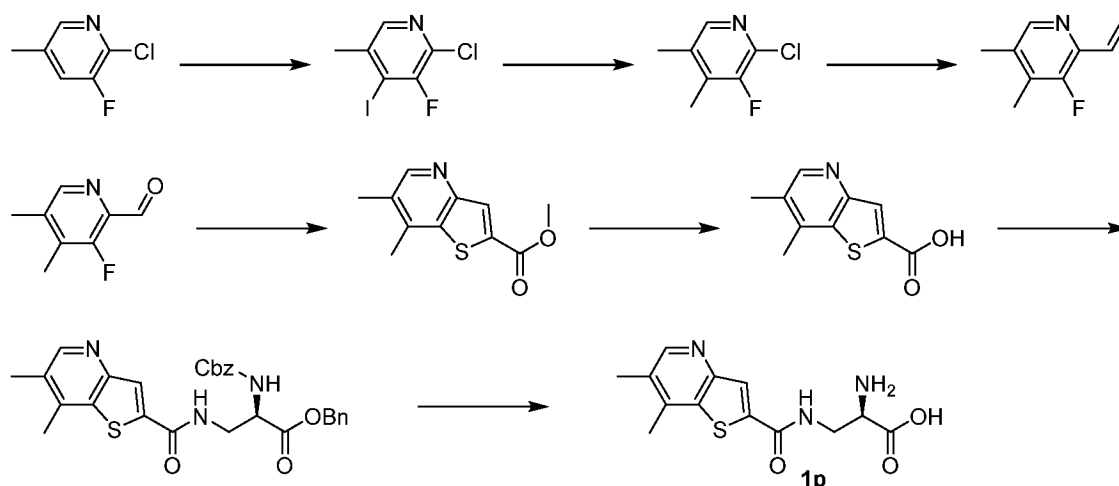
LCMS (MH⁺): m/z = 298, t_R (min, Method BB) = 0.34.

$[\alpha]^{20}_D$ = -16.00 (c = 2 mg/mL, MeOH).

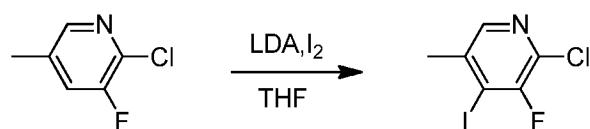
Соединение 1p

(R)-2-Амино-3-[(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота

Общая схема синтеза для получения (R)-2-амино-3-[(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты показана ниже.



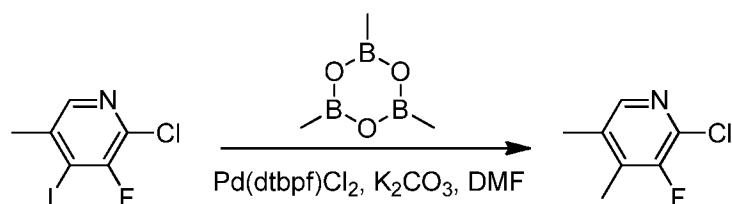
Стадия 1. 2-Хлор-3-фтор-4-йод-5-метилпиридин



К раствору диизопропиламина (5,8 мл, 41 ммоль) в THF (50 мл) добавляли *n*-BuLi (17,5 мл, 2,5 М в гексане) при -78°C и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. По каплям добавляли раствор 2-хлор-3-фтор-5-метилпиридина (5,00 г, 34,4 ммоль) в THF (50 мл) при -78°C и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. I₂ (9,50 г, 37,4 ммоль) добавляли по частям при -78°C и полученную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа. Добавляли насыщ. NH₄Cl (20 мл) для гашения реакции, затем добавляли H₂O (50 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл × 2), насыщ. раствором Na₂S₂O₃ (100 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-3-фтор-4-йод-5-метилпиридина (8,2 г).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H), 2.47 (s, 3H).

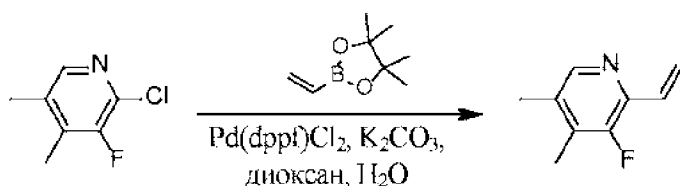
Стадия 2. 2-Хлор-3-фтор-4,5-диметилпиридин



Смесь 2-хлор-3-фтор-4-йод-5-метилпиридина (4,20 г, 15,5 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (4,27 г, 34,0 ммоль), K_2CO_3 (4,28 г, 30,9 ммоль) и $pd(dtbpf)Cl_2$ (1,01 г, 1,55 ммоль) в диоксане (10 мл) дегазировали посредством продувки с помощью N_2 , а затем смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение 16 часов. Затем добавляли дополнительное количество 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинана (4,27 г, 34,0 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение еще 16 часов. Добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл $\times$ 2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (силикагель, петролейный эфир/EtOAc при EtOAc 0~10%) с получением 2-хлор-3-фтор-4,5-диметилпиридина (1,2 г).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (s, 1H), 2.22 - 2.27 (m, 6H).

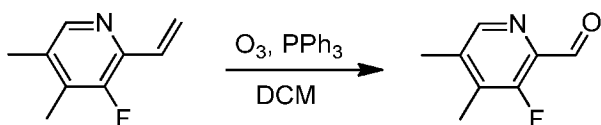
Стадия 3. 3-Фтор-4,5-диметил-2-винилпиридин



Смесь 2-хлор-3-фтор-4,5-диметилпиридина (1,70 г, 10,7 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолана (2,46 г, 15,9 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (780 мг, 1,07 ммоль) и K_2CO_3 (2,94 г, 21,3 ммоль) в смеси диоксана (80 мл) и H_2O (8 мл) дегазировали посредством продувки с помощью N_2 , и затем смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов в атмосфере N_2 . Добавляли H_2O (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл $\times$ 2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью CombiFlash (силикагель, петролейный эфир/EtOAc при EtOAc от 0% до 30%) с получением 3-фтор-4,5-диметил-2-винилпиридина (1,0 г).

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 7.04 - 6.82 (m, 1H), 6.31 (dd, J = 2.0 Hz, 17.6 Hz, 1H), 5.48 (dd, J = 2.0 Hz, 11.2 Hz, 1H), 2.4 (s, 3H), 2.18 (d, J = 2.0 Hz, 3H).

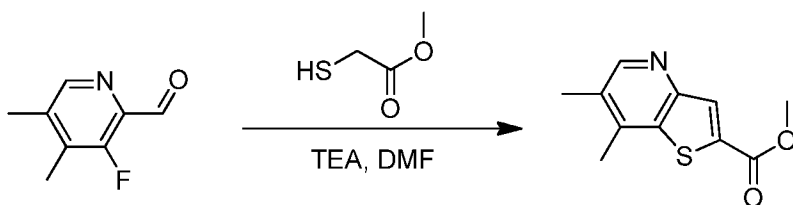
Стадия 4. 3-Фтор-4,5-диметилпиколинальдегид



Озон (15 фунтов/кв. дюйм) барботировали через раствор 3-фтор-4,5-диметил-2-винилпиридина (1,00 г, 6,61 ммоль) в DCM (200 мл) при -70°C в течение 15 мин. Затем добавляли PPh_3 (2,08 г, 7,94 ммоль) при -70°C , смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали под вакуумом при поддержании температуры ниже 40°C , и полученный осадок очищали с помощью CombiFlash на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc при EtOAc от 0% до 50%) с получением 3-фтор-4,5-диметилпиколинальдегида (600 мг).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.16 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

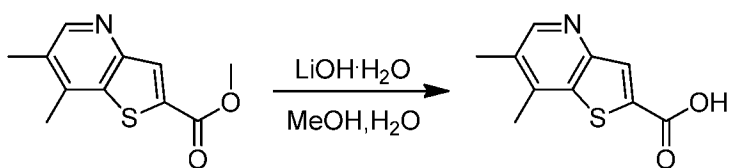
Стадия 5. Метил-6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилат



К раствору 3-фтор-4,5-диметилпиколинальдегида (550 мг, 3,59 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли TEA (1 мл, 7,18 ммоль) и перемешивали при 25°C в течение 30 мин., затем медленно добавляли метил-2-сульфанилацетат (460 мг, 4.33 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов. H_2O (10 мл) добавляли для гашения реакции и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл $\times$ 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл $\times$ 2), высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением метил-6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (800 мг), который использовали без какой-либо дополнительной очистки.

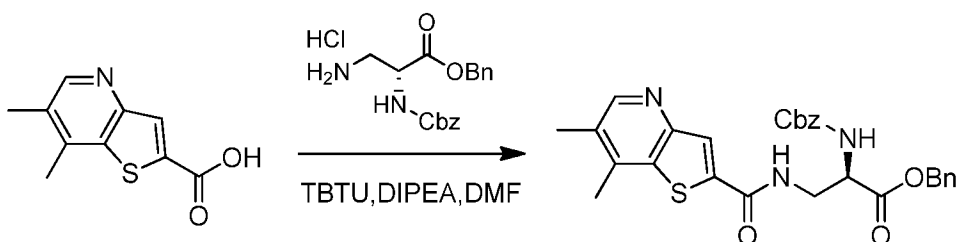
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

Стадия 6. 6,7-Диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновая кислота



К раствору метил-6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксилата (400 мг, неочищенный) в MeOH (8 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (160 мг, 3,81 ммоль) в H₂O (2 мл) и полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали и добавляли воду (5 мл) с последующим экстрагированием с помощью EtOAc (5 мл × 2). Органические слои удаляли и водный слой подкисляли с помощью насыщенного раствора KHSO₄ до pH 3. Твердое вещество фильтровали и высушивали с получением 6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (140 мг). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.60 (brs, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

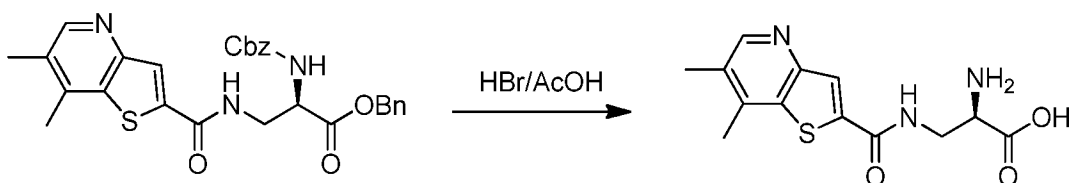
Стадия 7. (*R*)-Бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноат



Смесь 6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоновой кислоты (70 мг, 338 мкмоль), (*R*)-бензил-3-амино-2-(((бензилокси)карбонил)амино)пропаноата (148 мг, 406 мкмоль, соль HCl), тетрафторбората *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония (163 мг, 508 мкмоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (88,0 мг, 677 мкмоль) в DMF (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 16 часов. H₂O (5 мл) добавляли для гашения реакции и экстрагировали с помощью EtOAc (5 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл × 2), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной TLC (SiO₂, этилацетат: петролейный эфир = 2:1) с получением (*R*)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 10H), 7.08 (br s, 1H), 6.01 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.00 - 3.81 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

Стадия 8. (R)-2-Амино-3-[(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбонил)амино]пропановая кислота



Смесь (R)-бензил-2-(((бензилокси)карбонил)амино)-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропаноата (100 мг, 193 мкмоль) в 33% HBr в AcOH (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Смесь концентрировали. Твердое вещество суспендировали в AcOH (5 мл), фильтровали и промывали с помощью дополнительного количества AcOH (1 мл $\times$ 2). Растворитель удаляли посредством лиофилизации с получением (R)-2-амино-3-(6,7-диметилтиено[3,2-*b*]пиридин-2-карбоксамидо)пропановой кислоты (77 мг) в виде соли HBr.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.27 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 - 8.41 (m, 3H), 8.27 (s, 1H), 4.11 - 4.22 (m, 1H), 3.72 - 3.84 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

LCMS (MH $^+$): m/z = 294.2, t_R (min, Method BB) = 0.24.

$[\alpha]^{20}_D$ = -3.00 (c = 6 mg/mL, MeOH).

е. Характеристика соединений по настоящему изобретению *in vitro* и *in vivo*.

Пример 1. Данные об аффинности иллюстративных соединений по настоящему изобретению

Сцинтилляционный анализ сближения (SPA).

Для определения аффинности соединения по настоящему изобретению применяли SPA. Анализ осуществляли в формате, предусматривающем использование 384-луночного планшета (OptiPlate-384), где каждая лунка содержала смесь 5 мкл тестируемого соединения, 5 мкл NR1s1s2 (лигандсвязывающих доменов рецептора NMDA, MW 35,6 кДа, конечная масса 0,075 мкг/лунка), 5 мкл [^3H]-MDL-105,519 (меченный радиоактивным изотопом

высокоаффинный антагонист рецептора глутамата N-метил-D-аспартата (NMDA) в сайте глицина, конечная концентрация 5 нМ, $K_d = 1,3$ нМ), 5 мкл гранул для визуализации, покрытых стрептавидином (Perkin Elmer, номер по каталогу: RPNQ0273, 8 мкг/лунка). Буфер для анализа содержал 100 мМ HEPES-NaOH, 150 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 10% глицерин при pH 7,4 в ультрачистой воде. Неспецифическое связывание определяли посредством включения 10 мкМ L-689560 (высокоактивного антагониста NMDA) и общее связывание определяли посредством включения 1% DMSO. После 30 минут инкубации в темноте (шейкер Multi-MicroPlate Genie) гранулам для SPA обеспечивали осаждение в течение 3 часов, после чего сигнал считывали с помощью прибора Viewlux (Perkin Elmer). Нормализованные данные применяли для расчета значений K_i .

Таблица 2. Значения K_i (нМ) SPA соединения по настоящему изобретению

Пример	K_i SPA (нМ)
1a	7400
1b	270
1c	170
1d	140
1e	96
1f	220
1g	860
1h	690
1i	360
1j	870
1k	220
1l	63
1m	3900

Пример	Ki SPA (нМ)
1n	180
1o	260
1p	490

В таблице 2 показано, что соединения формулы V характеризуются аффинностью в отношении сайта глицина рецептора NMDA.

Пример 2. Данные воздействия in vivo

Процедура in vivo.

Локализацию тестируемого соединения в головном мозге оценивали с использованием самцов крыс Sprague Dawley (стандартный диапазон веса тела). Вкратце, отдельные (номинальная доза: 2 мг/кг, 2 мл/кг) или помещенные в кассету (номинальная доза: 1 мг/кг/соединение, 2 мл/кг) тестируемые соединения вводили путем внутривенной болюсной инъекции (составленные в 10% гидроксипропил- β -циклодекстрине или 10–20% каптизоле, pH=3).

Сбор образцов.

Серийные образцы крови собирали из латеральной хвостовой вены в обозначенные моменты времени (n=3 на момент времени), затем крыс подвергали глубокой анестезии, индуцированной изофлураном, перед удалением головного мозга (n=3 на момент времени). Кровь собирали в покрытые K3-EDTA пробирки и образцы осторожно переворачивали вверх дном, чтобы удостовериться в гомогенности образца. Пробирки центрифугировали при 3300 x g в течение 10 мин. при максимальной температуре 4°C и образцы плазмы крови переносили в пробирки Micronic. Образцы головного мозга иссекали сразу после умерщвления животного, слегка "промакивали" с помощью фильтровальной бумаги для удаления избытка излившейся крови с наружной стороны и переносили в пробирки Covaris AFA. Образцы плазмы крови и головного мозга хранили при -80°C до проведения анализа.

Подготовка образцов.

Семь калибровочных стандартов и три образца QC получали с применением плазмы крови и гомогената головного мозга соответственно в диапазоне концентраций 10–10000 нг/мл. Холостые образцы (контрольный матричный раствор с внутренним стандартом) получали и обрабатывали таким же образом, как и калибровочные стандарты. Перед проведением анализа образцы головного мозга гомогенизировали с водой milliQ 1:4 (вес/об.) с помощью фокусированного ультразвукового дезинтегратора Covaris. Исследуемые образцы, имеющие ожидаемую концентрацию, превышающую верхний предел количественного определения, разбавляли холостым матричным раствором.

Образцы гомогената головного мозга и плазмы крови, принадлежащие к исследуемым образцам, калибровочные стандарты, образцы для контроля качества и холостые образцы последовательно подвергали процедуре экстрагирования, т. е. осуществляли осаждение белка посредством добавления 150 мкл ацетонитрила с внутренним стандартом (толбутамидом) к 25 мкл образца. Образцы центрифугировали и надосадочную жидкость из каждого образца разбавляли водой в соотношении 1:1 для снижения уровня содержания органического растворителя.

LC-MS/MS.

Образцы анализировали с помощью тройного квадрупольного (TQ) масс-спектрометра AB Sciex API4000, работающего в режиме положительной и отрицательной ионизации электрораспылением и MS/MS (мониторинг множественных реакций, MRM). Масс-спектрометр присоединяли к Waters Acquity UPLC, оснащённому аналитической колонкой Waters Acquity UPLC HSS C18 SB (1,7 мкм, 30 мм x 2,1 мм). Хроматографическое разделение осуществляли с помощью 3-минутного градиента, начинающегося с 98% подвижной фазы А (0,1% муравьиной кислоты в воде) и 2% подвижной фазы В (0,1% муравьиной кислоты в ацетонитриле) с повышением до 95% подвижной фазы В. Скорость потока составляла 0,6 мл/мин. и температура колонки составляла 40°C. Переходы MRM (масса/заряд) были следующими: 380→248, 350→263, толбутамид: 269→106 (отр.) и 271→155 (полож.). Количественное определение проводили с помощью линейной регрессии, коэффициент взвешивания составлял 1/x².

Данные о накоплении в крови и головном мозге показаны в таблице 3 ниже.

Таблица 3. Данные о накоплении в крови и головном мозге для соединений по настоящему изобретению

Введенное иллюстративное соединение	Доза мг/кг	Общая концентрация в плазме крови (нг/мл) через 30 мин. после введения дозы	Общая концентрация в головном мозге (нг/мл) через 30 мин. после введения дозы
1e	2	270	8.4

Вывод. Результаты показывают, что достигается воздействие тестируемого соединения на головной мозг после внутривенного введения.

Пример 3. Электроэнцефалография в состоянии покоя (rsEEG) у крыс

В день проведения хирургического вмешательства крыс (270–300 г) подвергали анестезии с применением подкожной (SC) инъекции 0,25 мл/100 г Нурнорм/Dormicum в соотношении 1:1 и закрепляли в стереотаксической раме (David Kopf Instruments, Тахунга, Калифорния, США) с помощью тупых ушных фиксаторов. Marcain (0,2 мл SC) вводили посредством инъекции под кожу головы, и гель (нейтральный офтальмологический гель) наносили на глаза для предупреждения высыхания слизистой оболочки. В черепе высверливали отверстия для обеспечения возможности установки трех глубоких электродов (серия E363; PlasticsOne, Роанок, Вирджиния, США) в медиальную префронтальную кору (mPFC) (AP: 3,0 мм от шва брегмы, ML: -0,7 мм от сагиттального шва и DV: 3,0 мм от твердой мозговой оболочки), прилежащее ядро (NAc): (AP + 1,6 мм от шва брегмы, ML: -1,0 мм от сагиттального шва, DV: -6,7 мм от твердой мозговой оболочки) и таламус (AP: -2,8 мм от шва брегмы, ML: +0,7 мм от сагиттального шва и DV: 4,4 мм от твердой мозговой оболочки) и трех винтовых электродов над слуховой зоной коры (A1) (AP: -4,8 мм от шва брегмы, ML: +6,4 мм от сагиттального шва), референтного электрода (AP: +8,0 мм и ML: -2,0 мм), и заземляющего электрода (AP: -5 мм, ML: +5 мм). Во время хирургического вмешательства крысам обрезали когти для предупреждения расчесывания ран после хирургического вмешательства. После завершения хирургического вмешательства крыс помещали под согревающие лампы до прихода в сознание

(максимум на 4 часа). Размоченные в воде пеллеты корма помещали в домашнюю клетку, чтобы крысы легко и быстро могли начать питаться. Предоставляли дополнительное количество мюсли для ускорения восстановления. Крыс обрабатывали с применением Norodyl и Noromox в общей сложности в течение 5 дней и тщательно наблюдали за ними во время 10–14-дневного послеоперационного периода восстановления. Вес тела животных регистрировали ежедневно. Ни одна из крыс не потеряла более 10% своего предоперационного веса тела. Швы удаляли через 7–10 дней. В конце экспериментов электрическое повреждение осуществляли через все регистрирующие электроды, и головной мозг разрезали для визуальной микроскопической проверки места установки электрода. Различия между значениями импеданса глубоких и винтовых электродов устраняли путем исследования относительных изменений мощности, и источники синфазных помех защищали от считывания в экранирующих боксах и исключали значения мощности около 50 Гц, 100 Гц и 150 Гц из анализа.

Крыс брали ежедневно и обеспечивали им привыкание к боксу для регистрации за неделю до начала сеансов регистрации. Регистрацию проводили во время фазы темноты цикла свет/темнота. В 8 часов утра крыс (400–500 г) по отдельности переносили в акриловую камеру (ширина 30 см, глубина 45 см, высота 55 см), расположенную в электроэкранированном звуконепроницаемом боксе (ширина 90 см, глубина 55 см, высота 65 см), и присоединяли к шестиигольному проводу, отходящему от вращающегося вертлюга, что обеспечивало свободное передвижение в пределах бокса для регистрации. Обеспечивали 2-часовой период привыкания, затем в течение 45 минут осуществляли регистрацию исходного уровня, после чего крысам посредством подкожной инъекции вводили 10% каптизол (носитель), 20 мг/кг соединения 1e, или и оставляли в боксе еще на два часа. Крысы подвергались сеансам регистрации только один раз в неделю, между сеансами регистрации проходило по меньшей мере шесть дней для обеспечения вымывания соединений. Аналоговые сигналы LFP/ECOG амплифицировали и пропускали через полосовой фильтр при 0,01–300 Гц (Precision Model 440; Brownlee, Пало-Альто, Калифорния, США) и конвертировали в цифровой сигнал при частоте дискретизации 1 кГц (CED Power 1401, Power 1 (625 кГц, 16 бит) и CED Expansion ADC16; CED, Кембридж, Великобритания). Видеозаписи обрабатывали с помощью программного обеспечения EthoVision. Анализ двигательного поведения проводили на основе зарегистрированных сигналов акселерометра.

Пороговые значения сигнала акселерометра валидировали для определения периодов двигательной активности (активный) и отсутствия двигательной активности (неактивный).

Разработку алгоритма определения двигательного статуса и статус-специфических фармако-электроэнцефалографических анализов проводили в MATLAB R2017a (The MathWorks, Inc., Натик, Массачусетс, США) с использованием функций из комплекта инструментов sigTOOL.

Как показано на фиг. 1, системное введение соединения 1e (20 мг/кг, внутривенно) демонстрировало четкое воздействие на высокочастотные колебания (HFO) в прилежащем ядре по сравнению со средой-носителем (10% каптизол).

Пример 4. Исследования микродиализа у крыс

Использовали самцов крыс Sprague-Dawley с исходным весом 275–300 г. Животных

содержали при 12-часовом цикле свет/темнота в контролируемых условиях при обычной температуре внутри помещения ($21\pm 2^\circ\text{C}$) и влажности ($55\pm 5\%$) с обеспечением доступа к корму и водопроводной воде ad libitum.

Крыс подвергали анестезии с применением Hypnorm/Dormicum (2 мл/кг) и внутрицеребральные направляющие канюли

(CMA/12) стереотаксическим способом имплантировали в головной мозг стараясь расположить конец зонда для диализа

в вентральном гиппокампе (координаты: 5,6 мм кзади от брегмы, латерально – 4,8 мм, 7,0 мм вентрально от твердой мозговой оболочки). Для фиксации направляющих канюль применяли анкерные винты и акриловый цемент. За температурой тела животных следили с помощью ректального термометра и поддерживали ее на уровне 37°C . Крысам обеспечивали восстановление после хирургического вмешательства в течение 2 дней, их содержали в клетках по отдельности.

В день эксперимента зонд для микродиализа (CMA/12, диаметр 0,5 мм, длина 3 мм) вводили через направляющую канюлю. Зонд подсоединяли через двухканальное поворотное соединение к насосу для выполнения микроинъекций. Перфузию зонда для микродиализа с помощью фильтрованного раствора Рингера (145 mM NaCl , 3 mM KCl , 1 mM MgCl_2 , $1,2\text{ mM CaCl}_2$) начинали незадолго до ввода

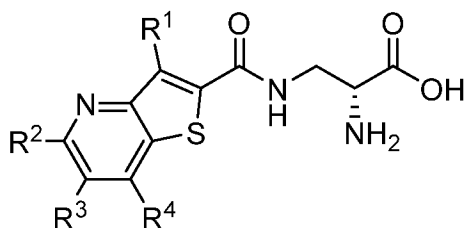
зонда в головной мозг и продолжали на протяжении эксперимента при постоянной скорости потока 1 мкл/мин. После стабилизации в течение 180 мин. начинали проведение экспериментов. Диализаты собирали каждые 20 мин. в полистироловые микрофлаконы, содержащие трифторуксусную кислоту (конечная концентрация 0,25%) при 4°C. После завершения экспериментов животных умерщвляли и головной мозг удаляли, и верифицировали место установки зонда.

Извлечение вещества *in vitro* для зондов определяли с применением исходного раствора соединения 1e при 1000 нг/мл. Эксперименты проводили при комнатной температуре. Для каждого соединения три зонда для микродиализа (CMA/3) вводили в пробирки, содержащие исходные растворы. Перфузию зонда для микродиализа с помощью фильтрованного раствора Рингера начинали незадолго до ввода зонда в исходные растворы и продолжали на протяжении эксперимента при постоянной скорости потока 1 мкл/мин. После стабилизации в течение 60 мин. с помощью каждого зонда собирали 3 последовательных образца с интервалом 20 мин.

Как показано на фиг. 2, наблюдались значительные внеклеточные уровни соединения 1e в вентральном гиппокампе крысы после системного введения соединения 1e, введенного подкожно в дозе 30 мг/кг.

Формула изобретения

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль, где



I

R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} галогеналкила, циано, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила;

R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} галогеналкила, циано, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} галогеналкила, циано, C_{3-6} циклоалкила и C_{1-4} алкила;

R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} гидроксигалогеналкила, циано, NR^aR^b , SR^cR^d , OR^6 , $L-(OR^6)$ и R^7 ;

R^a и R^b независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^c и R^d независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_{1-4} алкила;

R^6 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила и C_{1-4} гидроксигалогеналкила;

L представляет собой C_{1-3} алкилен; и

R^7 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила, фенила, 4-, 5- или 6-членного гетероцикла, и 5- или 6-членного гетероарила, где указанные циклоалкил, фенил, гетероцикл или гетероарил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, где указанные C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;
- R^2 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;
- R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C_{1-4} алкила;
- R^4 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-4} алкила, C_{1-4} галогеналкила, C_{1-4} гидроксиалкила, OR^6 и R^7 ;
- R^6 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила и C_{1-4} галогеналкила; и
- R^7 выбран из группы, состоящей из C_{3-6} циклоалкила и фенила, где указанный циклоалкил и фенил независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, где указанные C_{1-3} алкил и C_{1-3} алкокси независимо не замещены или замещены 1, 2 или 3 F.
3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 представляет собой водород.
4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^2 представляет собой водород.
5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-4} алкила и галогена.
6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и метила.
7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой водород.
8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^1 , R^2 и R^3 представляют собой водород.
9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-4} алкил.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой метил.
11. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-4} фторалкил.
12. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой галоген.
13. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой фенил, незамещенный или замещенный C_{1-3} алкилом.
14. Соединение по п. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 представляет собой C_{1-4} алкокси.
15. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из C_{1-4} алкила, C_{1-4} фторалкила, C_{3-6} циклоалкила, C_{1-4} гидроксиалкила, C_{1-4} алкокси, NR^aR^b , SR^cR^d , галогена и фенила, незамещенных или замещенных этилом.
16. Соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^4 выбран из группы, состоящей из метила, этила, изопропила, фторметила, дифторметила, трифторметила, гидроксиметила, изопропокси, этокси, метокси, циклопропила, фтора, брома, диметиламино, метилтио и этилфенила.
17. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из
 (R)-2-амино-3-[[7-тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты;
 (R)-2-амино-3-[(7-этилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;
 (R)-2-амино-3-[[7-(дифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-циклопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-изопропилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[[7-(2-этилфенил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-метокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[[7-(трифторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-этокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-изопропокситиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-бромтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(7-гидроксиметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[[7-(фторметил)тиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил]амино]пропановой кислоты;

(R)-2-амино-3-[(6-фтор-7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты и

(R)-2-амино-3-[(6,7-диметилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановой кислоты; или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п. 1, где соединение представляет собой

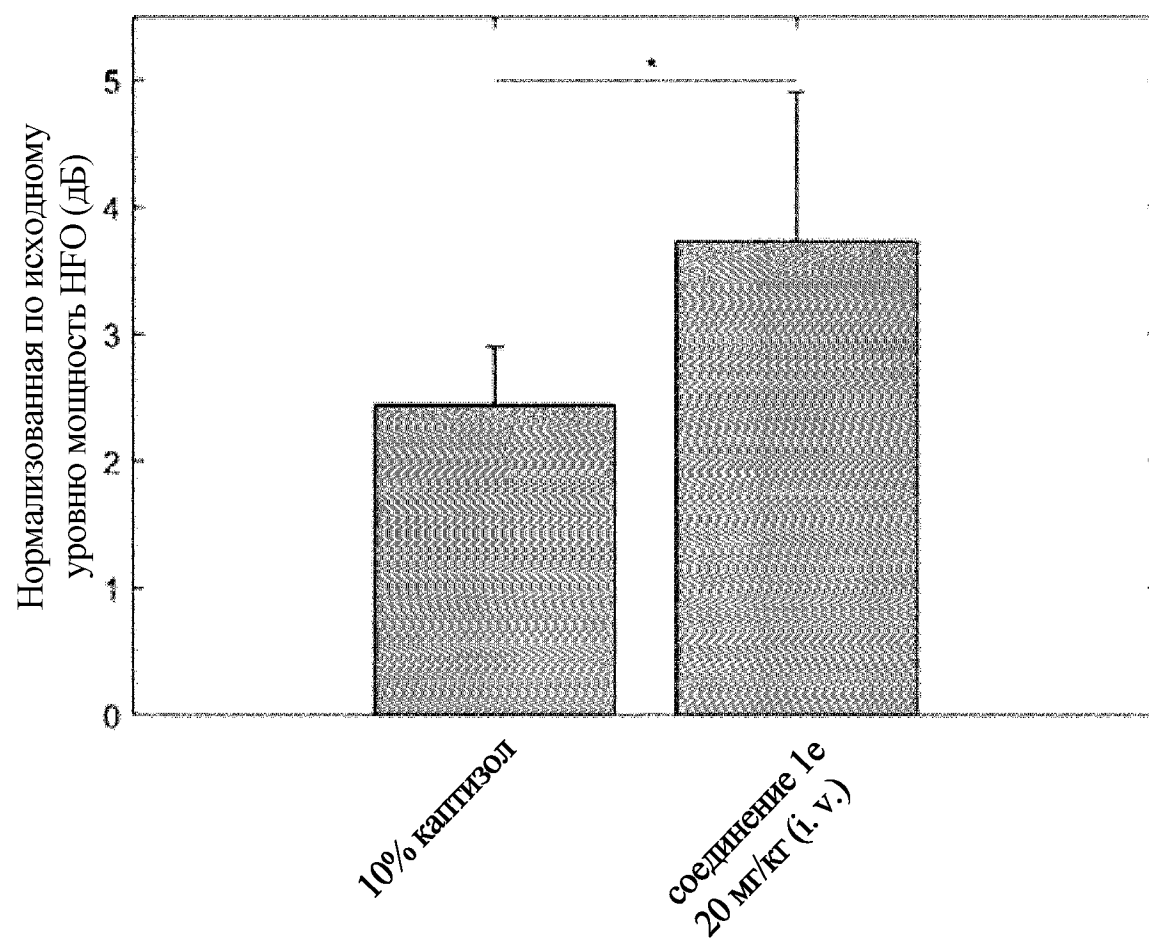
(R)-2-амино-3-[(7-метилтиено[3,2-b]пиридин-2-карбонил)амино]пропановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп. 1-18 и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или разбавителей.
20. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-18 для применения в качестве лекарственного препарата.
21. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-18 или фармацевтическая композиция по п. 19 для применения в лечении депрессии.
22. Соединение или фармацевтическая композиция по п. 21, где депрессия выбрана из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, в том числе биполярной депрессии I типа и биполярной депрессии II типа, и депрессии легкой, средней или тяжелой степени.
23. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по любому из пп. 1-18 или фармацевтическая композиция по п. 19 для применения в лечении состояния, выбранного из суицидального мышления, биполярного расстройства (в том числе биполярной депрессии), обсессивно-компульсивного расстройства и эпилептического статуса.
24. Способ лечения депрессии, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-18 или фармацевтической композиции по п. 19 пациенту (например, пациенту-человеку), нуждающемуся в этом.
25. Способ лечения депрессии по п. 24, где депрессия выбрана из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической

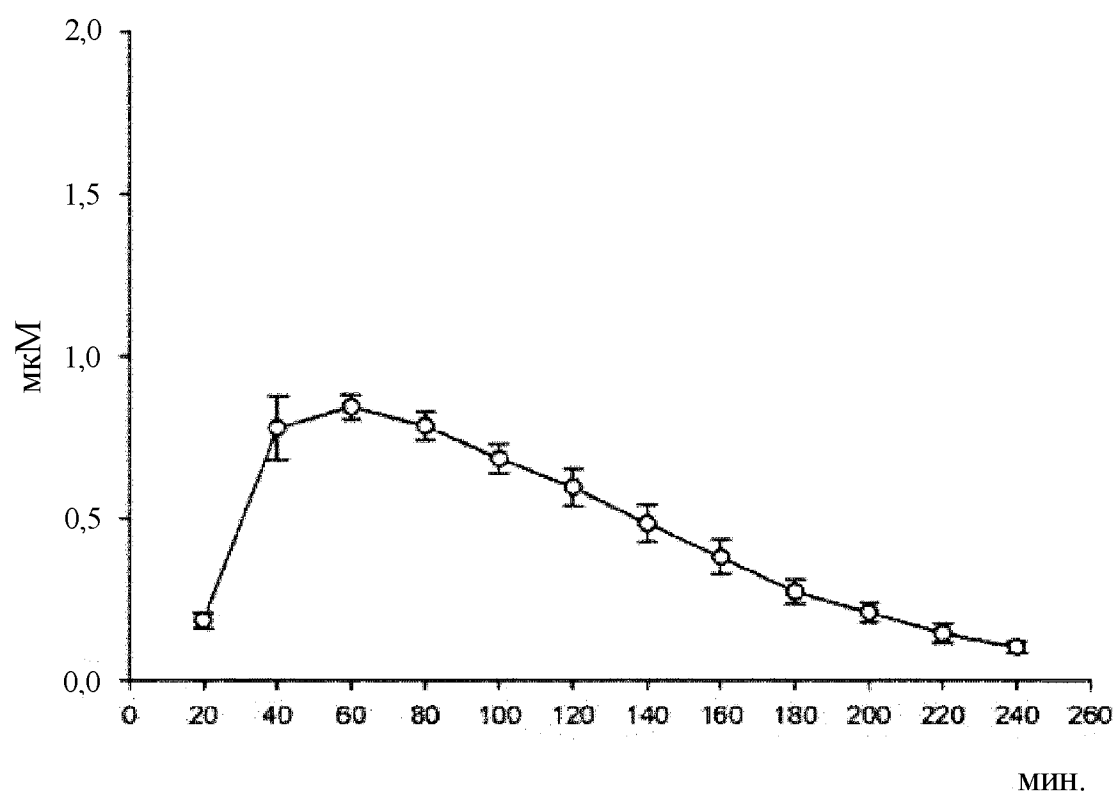
депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, в том числе биполярной депрессии I типа и биполярной депрессии II типа, и депрессии легкой, средней или тяжелой степени.

26. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп. 1-18, или фармацевтической композиции по п. 19 для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для применения в лечении депрессии.

27. Применение соединения или фармацевтической композиции по п. 26, где депрессия выбрана из группы, состоящей из большого депрессивного расстройства, устойчивой к лечению депрессии, кататонической депрессии, меланхолической депрессии, атипичной депрессии, психотической депрессии, перинатальной депрессии, послеродовой депрессии, биполярной депрессии, в том числе биполярной депрессии I типа и биполярной депрессии II типа, и депрессии легкой, средней или тяжелой степени.



Фиг. 1



Фиг. 2